

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
in this Office.

願年月日
Date of Application: 1997年12月 5日

願番号
Application Number: PCT/JP97/04468

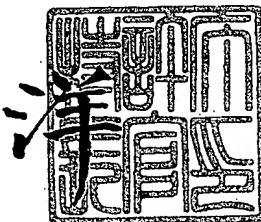
願人
Applicant(s): 協和醸酵工業株式会社
石渡 哲義
桜田 幹子
西村 彩子
中川 智
西 達也
久我 哲郎
澤田 滋正
武井 正美

BEST AVAILABLE COPY

2004年 8月 19日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



出証平 16-500309

許用写し

特許協力条約に基づく国際出願

願書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に基づいて処理されることを請求する。

国際出願番号	受理官庁記入欄 PCT/JP97/04468
国際出願日	05.12.97
(受付印)	PCT International Application 日本国特許庁
出願人又は代理人の書類記号 (希望する場合、最大12字)	1028

第Ⅰ欄 発明の名称

I g A 腎症関連遺伝子

第Ⅱ欄 出願人

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

協和醸酵工業株式会社 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
〒100 日本国東京都千代田区大手町一丁目6番1号
6-1, Otemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100 Japan

この欄に記載した者は、
発明者である。

電話番号:
03-3282-0036

ファクシミリ番号:
03-3282-1527

加入電信番号:

国籍(国名): 日本国 JP

住所(国名): 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:
 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

第Ⅲ欄 その他の出願人又は発明者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

石渡 哲義 ISHIWATA Tetsuyoshi
〒194 日本国東京都町田市森野 4-17-9
4-17-9, Morino, Machida-shi, Tokyo 194 Japan

この欄に記載した者は、
次に該当する:

出願人のみである。

出願人及び発明者である。

発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JP

住所(国名): 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:
 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

その他の出願人又は発明者が就業に記載されている。

第Ⅳ欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:
 代理人 共通の代表者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電信番号:

代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

欄の続き その他の出願人又は発明者

この続葉を使用しないときは、この用紙を別宮に含めないこと。

(氏名)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

桜田 幹子 SAKURADA Mikiko
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92122、サンディエゴ、
 フィオレテラス 5220 #213
 5220 Fiore Terrace #213, SanDiego, California 92122
 United States of America

この欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 米国 US

前に記載した者は、次の

 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

国についての出願人である：

(氏名)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

前に記載した者は、次の

国についての出願人である：

 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

(氏名)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

前に記載した者は、次の

国についての出願人である：

 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

(氏名)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここに印を付したときは、以下に記入しないこと)

(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

前に記載した者は、次の

国についての出願人である：

 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国 その他の出願人又は発明者が他の続葉に記載されている。

の続き その他の出願人又は発明者

この続葉を使用しないときは、この用紙を顎書に含めないこと。

及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する：

久我 哲郎 KUGA Tetsuro
 〒194 日本国東京都町田市中町 3-9-13
 3-9-13, Naka-machi, Machida-shi, Tokyo 194 Japan

 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国： 日本国 JP

住所（国名）： 日本国 JP

選択した者は、次の

についての出願人である：

 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

澤田 滋正 SAWADA Shigemasa
 〒180 日本国東京都武蔵野市吉祥寺本町 2-15-32
 2-15-32, Kichijojihoncho, Musashino-shi, Tokyo 180 Japan

この欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国： 日本国 JP

住所（国名）： 日本国 JP

選択した者は、次の

についての出願人である：

 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

武井 正美 TAKEI Masami
 〒350-13 日本国埼玉県狭山市青柳 124-140
 124-140, Aoyagi, Sayama-shi, Saitama 350-13 Japan

この欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国： 日本国 JP

住所（国名）： 日本国 JP

選択した者は、次の

についての出願人である：

 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国この欄に記載した者は、
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国（国名）：

住所（国名）：

選択した者は、次の

についての出願人である：

 すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

その他の出願人又は発明者が他の続葉に記載されている。

国 の 指 定

[9(a)]の規定に基づき次の指定を行う（該当する□にレ印を付すこと；少なくとも1つの□にレ印を付すこと）。

特許

A P A R I P O 特許 : **K E** ケニア Kenya, **L S** レソト Lesotho, **M W** マラウイ Malawi, **S D** スーダン Sudan, **S Z** スワジランド Swaziland, **U G** ウガンダ Uganda, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国

E A ヨーラシア特許 : **A M** アルメニア Armenia, **A Z** アゼルバイジャン Azerbaijan, **B Y** ベラルーシ Belarus, **K G** キルギスタン Kyrgyzstan, **K Z** カザフスタン Kazakhstan, **M D** モルドヴァ Republic of Moldova, **R U** ロシア連邦 Russian Federation, **T J** タジキスタン Tajikistan, **T M** トルクメニスタン Turkmenistan, 及びヨーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国

E P 欧ロッパ特許 : **A T** オーストリア Austria, **B E** ベルギー Belgium, **C H** and **L I** スイス及びリヒテンシャイン Switzerland and Liechtenstein, **D E** ドイツ Germany, **D K** デンマーク Denmark, **E S** スペイン Spain, **F I** フィンランド Finland, **F R** フランス France, **G B** 英国 United Kingdom, **G R** ギリシャ Greece, **I E** アイルランド Ireland, **I T** イタリア Italy, **L U** ルクセンブルグ Luxembourg, **M C** モナコ Monaco, **N L** オランダ Netherlands, **P T** ポルトガル Portugal, **S E** スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国

O A O A P I 特許 : **B F** ブルキナ・ファソ Burkina Faso, **B J** ベニン Benin, **C F** 中央アフリカ Central African Republic, **C G** コンゴ Congo, **C I** コートジボワール Côte d'Ivoire, **C M** カメルーン Cameroon, **G A** ガボン Gabon, **G N** ギニア Guinea, **M L** マリ Mali, **M R** モーリタニア Mauritania, **N E** ニジェール Niger, **S N** セネガル Senegal, **T D** チャド Chad, **T G** トーゴ Togo, 及びアフリカ知的所有権機関と特許協力条約の締約国である他の国（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する）

内特許（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する）

- A L** アルバニア Albania
- A M** アルメニア Armenia
- A T** オーストリア Austria
- A U** オーストラリア Australia
- A Z** アゼルバイジャン Azerbaijan
- B A** ボスニア・ヘルツェゴビナ Bosnia and Herzegovina
- B B** バルバドス Barbados
- B G** ブルガリア Bulgaria
- B R** ブラジル Brazil
- B Y** ベラルーシ Belarus
- C A** カナダ Canada
- C H** and **L I** スイス及びリヒテンシャイン Switzerland and Liechtenstein
- C N** 中国 China
- C U** キューバ Cuba
- C Z** チェコ Czech Republic
- D E** ドイツ Germany
- D K** デンマーク Denmark
- E E** エストニア Estonia
- E S** スペイン Spain
- F I** フィンランド Finland
- G B** 英国 United Kingdom
- G E** グルジア Georgia
- H U** ハンガリー Hungary
- I L** イスラエル Israel
- I S** アイスランド Iceland
- J P** 日本 Japan
- K E** ケニア Kenya
- K G** キルギスタン Kyrgyzstan
- K R** 韓国 Republic of Korea
- K Z** カザフスタン Kazakhstan
- L C** セントルシア Saint Lucia
- L K** スリ・ランカ Sri Lanka
- L R** リベリア Liberia
- L S** レソト Lesotho
- L T** リトアニア Lithuania
- L U** ルクセンブルグ Luxembourg

- L V** ラトヴィア Latvia
- M D** モルドヴァ Republic of Moldova
- M G** マダガスカル Madagascar
- M K** マケドニア旧ユーゴスラヴィア The former Yugoslav Republic of Macedonia
- M N** モンゴル Mongolia
- M W** マラウイ Malawi
- M X** メキシコ Mexico
- N O** ノルウェー Norway
- N Z** ニュージーランド New Zealand
- P L** ポーランド Poland
- P T** ポルトガル Portugal
- R O** ルーマニア Romania
- R U** ロシア連邦 Russian Federation
- S D** スーダン Sudan
- S E** スウェーデン Sweden
- S G** シンガポール Singapore
- S I** スロヴェニア Slovenia
- S K** スロ伐キア Slovakia
- T J** タジキスタン Tajikistan
- T M** トルクメニスタン Turkmenistan
- T R** トルコ Turkey
- T T** トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago
- U A** ウクライナ Ukraine
- U G** ウガンダ Uganda
- U S** 米国 United States of America
- U Z** ウズベキスタン Uzbekistan
- V N** ベトナム Viet Nam

以下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定（国内特許のために）するためのものである

-
-
-
-
-
-

出願人は、上記の指定に加えて、規則 4, 9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる全ての国の指定を行う。

ただし、

の国の指定を除く。

出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から 1 月が経過する前にその確認がなされない場合は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。（指定の確認は、指定を特定する通知の提出と指定手数料及び確認手数料の納付からなる。この確認は、優先日から 1 月以内に受取室宛へ提出されなければならぬ。）

Ⅳ 优先権主張

他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている

先の出願に基づき優先権を主張する

国名 (その国において又はその国 について先の出願がされた)	先の出願の出願日 (日、月、年)	先の出願の出願番号	先の出願を受理した官庁名 (広域出願又は国際出 願の場合のみ記入)
日本国 JP	05.12.96	平成8年特許願 第325763号	

出願の認証書が、本件国際出願の受理官庁（日本国特許庁）で発行される場合であって、優先権書類送付請求書を本件国際出願に添付するときは、次の□に付すこと。

上記（ ）の番号の先の出願のうち、次の（ ）の番号のものについては、出願書類の認証書を
添附し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求している。 (1)

Ⅴ 附 国際調査機関

国際調査機関 (ISA) の選択

ISA/JP
の選択理由 上記国際調査機関による別の調査（国際・国際型又はその他）が既に実施又は請求されており、可能な限り当該調査の結果を今回の国際調査の基
となることを請求する場合に記入する。先の調査に関連する出願（若しくはその翻訳）又は関連する調査請求を表示することにより、当該先の調査又は請求を特定
(は広域官庁)

出願日 (日、月、年)

出願番号

Ⅵ 附 貝沢合意欄

国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

諸表	5 枚
明細書	59 枚
請求の範囲	2 枚
要約書	1 枚
図面	0 枚
合計	67 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

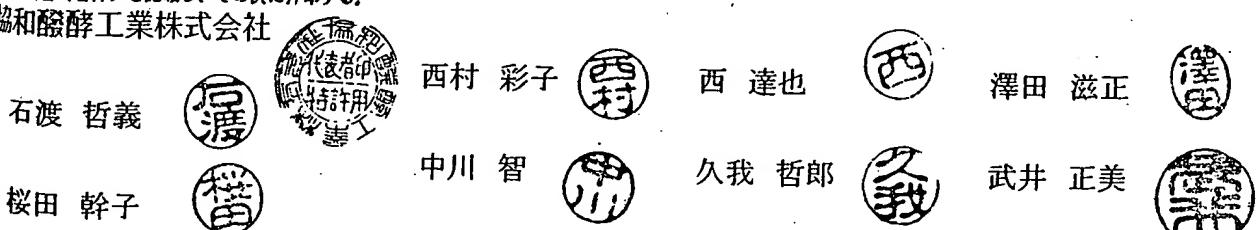
1. <input type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状	5. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙
2. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し	6. <input type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
3. <input type="checkbox"/> 記名押印（署名）の説明書	7. <input type="checkbox"/> 國際事務局の口座への振込みを証明する書面
4. <input type="checkbox"/> 優先権書類（上記第1項の （ ）の番号を記載する）：	8. <input type="checkbox"/> 寄託した微生物に関する書面
	9. <input type="checkbox"/> スクレオチド及び／又はアミノ酸配列リスト (フレキシブルディスク)
	10. <input type="checkbox"/> その他（例：優先権書類送付請求書と具体的に 記載する）：
	優先権書類送付請求書、陳述書、フレキシブル ディスクの記録形式等の情報を記載した書面

附とともに公表する図として 第 図 を提示する（図面がある場合）

Ⅶ 提出者の自己名押印

人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

協和醸酵工業株式会社



1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

受理官庁自己入欄

05.12.96

2. 図面

3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であって

 受理された

その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）

 不足図面がある

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された

ISA/JP

6. 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に
調査用写しを送付していない

国際事務局自己入欄

明細書

IgA腎症関連遺伝子

技術分野

本発明は、健常人の白血球と比較して、IgA腎症患者の白血球において発現が変動するmRNAに着目し、ディファレンシャル・ディスプレイ法を用いた新規遺伝子の取得およびその方法に関する。また、新規蛋白質および該蛋白質に対する抗体、該蛋白質をコードするDNA、該蛋白質および該DNAの検出方法、ならびにIgA腎症の診断および治療に関する。

背景技術

IgA腎症とは、腎臓の糸球体内に血液由来と考えられるIgA免疫複合体が沈着することを特徴とする慢性糸球体腎炎である。日本では原発性腎疾患の30%以上を占め、単一の腎疾患としては最も多く、そのうちの15~30%は予後不良で腎不全へ移行する。しかしながら、IgA腎症の疾患の原因はまだ不明であるため、根本的な治療法はない。また、IgA腎症の確定診断は、腎臓の一部を生検し、メサンギウムにおけるIgA免疫複合体の沈着を免疫学的染色により確認する方法であるため、患者への負担は大きい。

IgA腎症の患者は約50%の症例で血中IgAの値が高いことが報告されている〔ディジージズ・オブ・ザ・キドニー(Diseases of the Kidney)第5版(1993)、ネフロン(Nephron), 29, 170(1981)〕。血液中のIgAの産生はB細胞が、その産生の制御はT細胞が担っているといわれており、また、IgA患者の末梢T細胞において、サイトカインであるインターロイキン4、インターロイキン5、インターロイキン6あるいはTGF- β (transforming growth factor- β)の産生が健常人に比べて高いという報告〔クリニカル・アンド・エクスペリメンタル・イムノロジー(Clinical & Experimental Immunology), 103, 125(1996)、キドニー・インターナショナル(Kidney International), 46, 862(1994)〕、末梢リンパ球において、インテグリンであるVLA(very late activation)-4およびVLA-5がより強く活性化しているという報告〔ネフロロジー、ダイализス、トランスplantーション(Nephrology, Dialysis, Transplantation), 10, 1342(1995)〕がなされている。これらのことから、IgA腎症は免疫系の異常によりIgAの産生が過剰となり、血液中のIgA免疫複合体

が糸球体に沈着し、沈着した IgA 免疫複合体に対する補体系の活性化等が糸球体に影響を及ぼし障害をおこしていると考えられているが、IgA 腎症の原因についてはまだわかっていない。

発明の開示

IgA 腎症の疾患原因の解明、治療あるいは患者の負担を軽減した診断が望まれている。本発明は、IgA 腎症に関する新規 DNA およびその取得方法を提供すること、また、IgA 腎症に関する新規蛋白質および該蛋白質に対する抗体、該蛋白質をコードする DNA、ならびにそれらを用いた治療薬および診断薬を提供することにある。

本発明は、配列番号 1 から 31 に記載の塩基配列を有する IgA 腎症関連遺伝子の DNA、該 DNA とストリンジエントな条件下でハイブリダイズする DNA に関する。本発明の DNA および該 DNA と相補的な塩基配列の部分断片に基づくオリゴヌクレオチドを用いて IgA 腎症関連遺伝子の mRNA を検出する方法、それらのオリゴヌクレオチドを含む、IgA 腎症診断薬に関する。本発明の DNA および該 DNA と相補的な塩基配列の部分断片に基づくオリゴヌクレオチドを用いて、IgA 腎症関連遺伝子の転写および該 mRNA の翻訳を抑制する方法、それらのオリゴヌクレオチドを含む、IgA 腎症治療薬に関する。また本発明は、IgA 腎症患者白血球より、ディファレンシャル・ディスプレイ法を用いた IgA 腎症関連遺伝子の取得方法に関する。

また、本発明は、配列番号 32 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質、ならびに本発明の蛋白質をコードする DNA、配列番号 1 記載の塩基配列を有する DNA、またはこれらの塩基配列を有する DNA とストリンジエントな条件下でハイブリダイズする DNA に関する。また本発明は、該 DNA とベクターとからなる組み換えベクター、該組み換えベクターを宿主細胞に導入して得られる形質転換体、および該形質転換体を培地に培養し、培養物中に本発明の蛋白質を生成蓄積させ、該培養物から蛋白質を採取することを特徴とする製造方法に関する。また、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体、該抗体を用いて該蛋白質を免疫学的に認識する方法、該抗体を含む IgA 腎症診断薬ならびに該抗体を含む IgA 腎症治療薬に関する。

本発明では、新規遺伝子を取得するために、IgA 腎症患者および健常人の白

血球における mRNA の発現量の差異に注目したディファレンシャル・ディスプレイ法 [F E B S レターズ (FEBS Letters) 351, 231 (1994)] を用いている。ディファレンシャル・ディスプレイ法とは、発現様式を指標に新規遺伝子をクローニングする方法である。すなわち、細胞から抽出した全 RNA あるいは mRNA に対し、各種プライマーを用いてポリメラーゼ・チェイン・リアクション (PCR) 反応を行い、健常人の白血球に比べ IgA 腎症患者の白血球で、その発現量が顕著に増加あるいは減少する新規な遺伝子の cDNA 増幅断片を取得する方法である。以下にその方法について述べる。

IgA 腎症患者および健常人の白血球から全 RNA を調製する方法としては、チオシアニン酸グアニジンートリフルオロ酢酸セシウム法 [Methods in Enzymol., 154, 3 (1987)] 、AGPC 法 [実験医学 9, 1937, (1991)] または RNA 回収用キット RNAeasy (QIAGEN 社) などがあげられる。

また全 RNA からポリ (A)⁺ RNA を調製する方法としては、オリゴ (dT) 固定化セルロースカラム法 [モレキュラー・クローニング : ア・ラボラトリー・マニュアル (第 2 版)] などがあげられる。また、IgA 肾症患者の白血球および健常人の白血球から mRNA を調製するキットとしては、ファースト・トラック・mRNA・アイソレーション・キット (Fast Track mRNA Isolation Kit; インビトロジェン社製) 、クイック・プレップ・mRNA・ピュリフィケーション・キット (Quick Prep mRNA Purification Kit; ファルマシア社製) などがあげられる。

続いて、IgA 肾症患者の白血球および健常人の白血球から抽出した RNA から、アンカープライマーを用いて cDNA を合成し、続いて、該 cDNA に対して 5' 末端を蛍光標識したアンカープライマーと任意プライマーとを用いて PCR 反応を行う。アンカープライマーとは、チミジンを除く、アデニン、グアニンあるいはシトシンのオリゴヌクレオチドを、mRNA の 3' 末端ポリ A 配列に会合するオリゴ d T 配列の 3' 末端に付加したプライマーである。任意プライマーとは、多種類の cDNA の配列に対して増幅し、かつ一度の反応で多数の cDNA 増幅断片を得ることができるオリゴヌクレオチドのことであり、オリゴヌクレオチドの長さとしては、10mer 程度が好ましい。

PCR 反応後、ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、フルオロイメージヤーで蛍光を検出する。そして、IgA 肾症患者および健常人の白血球由来の cDNA 増

幅断片の泳動パターンを比較し、発現増幅が変動している cDNA 断片をゲルから回収し、該 cDNA 増幅断片をベクターに組み込み、通常用いられる塩基配列解析方法、例えば Sanger らのジデオキシ法 [Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 74, 5463(1977)] 等によって分析することにより、該 DNA の塩基配列を決定することができる。

DNA 断片を組み込むベクターとしては、pDIRECT [ヌクレオトロ・アシッド・リサーチ(Nucleic Acids Research) 18, 6069 (1990)] 、 pCR-Script Amp SK(+) [ストラタジーン社製、ストラテジーズ(Strategies), 5, 6264(1992)] 、 pT7Blue (ノバジーン社製) 、 pCR II [インビトロジェン社製、バイオテクノロジー(Biotechnology), 9, 657(1991)] 、 pCR-TRAP (ジーンハンター社製) および pNoTA_n (5 プライム→3 プライム社製) などがあげられる。

塩基配列の分析は、塩基配列自動分析装置、例えば 373A・DNA シークエンサー (アプライド・バイオシステムズ社製) 等を用いて行うことができる。

本発明の DNA としては、配列番号 1 から 31 に示される塩基配列からなる DNA もしくは該 DNA とストリンジエントな条件下でハイブリダイズする DNA 配列などがあげられる。

配列番号 1 から 31 に示される塩基配列と、ストリンジエントな条件下でハイブリダイズする DNA とは、該蛋白質の本来有する活性を失わない範囲内で、置換、欠失、挿入あるいは付加などの変異が一カ所以上導入された DNA で、配列番号 1 から 31 に示される塩基配列を有する DNA またはその断片をプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法あるいはブラーク・ハイブリダイゼーション法 [モレキュラー・クローニング：ア・ラボラトリ・マニュアル(Molecular Cloning, A laboratory manual)、第2版(サンブルック(Sambrook)、フリッチ(Fritsch)、マニアチス(Maniatis)編集、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリ・プレス(Cold Spring Harbor Laboratory Press)、1989 年刊)、以下、モレキュラー・クローニング：ア・ラボラトリ・マニュアル 第2版と記す] により得られる DNA を示す。

本発明の DNA の塩基配列に基づくオリゴヌクレオチドを用いて IgA 腎症に関する mRNA を検出する方法としては、ノーザンハイブリダイゼーション法 [Molecular Cloning, A laboratory manual Second edition, Cold Spring Harbor

Laboratory Press(1989)】、PCR 法 [PCR プロトコールズ(PCR Protocols), アカデミック・プレス(Academic Press) (1990)] などがあげられる。特に、RT (Room Temperature) -PCR 法は、簡便であり、IgA 腎症の診断に利用することができる。具体的には、ヒトから採血し、白血球を回収し、そこから単離した RNA を、オリゴ (dT) プライマーと逆転写酵素を用いて cDNA に変換した後、検出したい mRNA に対応する一組のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて PCR 反応を行い、増幅断片を検出する方法である。

オリゴヌクレオチドプライマーとしては、検出したい mRNA の一部の塩基配列において、5' 末端側の塩基配列に相当するセンスプライマーおよび 3' 末端側の塩基配列に相当するアンチセンスプライマーがあげられる。ただし、mRNA においてウラシルに相当する塩基は、オリゴヌクレオチドプライマーにおいてチミジンとなる。

センスプライマーおよびアンチセンスプライマーとしては、両者の融解温度 (T_m) および塩基数が極端に変わることのないオリゴヌクレオチドを用いるのが好ましい。塩基数としては、15~40mer が好ましい。

上述のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて増幅させる塩基配列部分としては、mRNA のいかなる塩基配列領域でもよいが、塩基配列の長さが 50bp から 2kbp であり、反復配列あるいは GC (グアニン・シトシン) 塩基に富む配列を含まぬ塩基配列領域が好ましい。

また、同様にアンチセンス RNA/DNA [化学 46, 681 (1991)、バイオテクノロジー(Biotechnology) 9, 358 (1992)] を用いて、DNA の転写もしくは mRNA の翻訳を抑制することにより IgA 腎症の治療に利用することもできる。

アンチセンス RNA/DNA 技術を用いて該蛋白質の生産を抑制するには、本発明の該蛋白質をコードする DNA の一部の塩基配列、好ましくは翻訳開始領域にある 10~50 塩基の塩基配列を基にしてオリゴヌクレオチドを設計・調製し、生体内に投与することにより可能である。合成オリゴヌクレオチドの塩基配列としては、本発明の該蛋白質をコードする DNA のアンチセンス鎖の塩基配列の一部と一致するもの、あるいは該蛋白質の活性発現を抑制する活性を失わない範囲内で改変したものを利用できる。オリゴヌクレオチドとしては DNA、RNA またはその誘導体たとえばメチル体やフォスフォロチオエート体を用いることがで

きる。

前述した方法で得られた cDNA 断片から DNA 全長を得るには、前述した cDNA 増幅断片をプローブとして、各種 cDNA ライブライリーによりハイブリダイゼーションによりスクリーニングして得ることができる。以下に、cDNA ライブライリーの作製法について述べる。

cDNA ライブライリー作製法としては、モレキュラー・クローニング：ア・ラボラトリ・マニュアル（第2版）やカレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、サブルメント1～34等に記載された方法、あるいは市販のキット、例えばスーパースクリプト・プラスミド・システム・フォー・cDNA・シンセシス・アンド・プラスミド・クローニング (Super Script™ Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning、ライフテクノロジーズ社製) やザップ-cDNA・シンセシス・キット [ZAP-cDNA Synthesis Kit、ストラタジーン (Stratagene) 社製] を用いる方法などがあげられる。さらに、cDNA ライブライリーを市販している場合もあり、本発明における、ギブコ B R L 社製のヒト白血球 cDNA ライブライリーなど cDNA ライブライリーそのものの市販品もある。

cDNA ライブライリーの作製の際の、細胞から抽出した mRNA を鋳型として合成した cDNA を組み込むベクターは、該 cDNA を組み込めるベクターであればいかなるものでも用いることができる。例えば、ZAP Express [ストラテジーズ (Strategies) 5, 58 (1992)]、pBluescript II SK(+) [ヌクレイック・アシッド・リサーチ (Nucleic Acids Research) 17, 9494 (1989)]、λ zap II (ストラタジーン社製)、λ gt10、λ gt11 [DNA クローニング、ア・プラグティカル・アプローチ (DNA Cloning, A Practical Approach), Vol. 1, 49 (1985)]、Lambda BlueMid (クローンテック社製)、λ ExCell、pT7T3 18U (ファルマシア社製)、pcD2 [モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.), 3, 280 (1983)] および pUC18 [ジーン (Gene), 33, 103 (1985)] 等が用いられる。ベクターにより構築される cDNA ライブライリーを導入する大腸菌としては、該 cDNA ライブライリーを導入、発現および維持できるものであればいかなるものでも用いることができる。たとえば XL1-Blue MRF' [ストラテジーズ (Strategies), 5, 81 (1992)]、C600 [ジェネティックス (Genetics), 39, 440 (1954)]、Y1088、Y1090 [サイエンス (Science), 222, 778 (1983)]、NM522 [ジャー

ナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー (J. Mol. Biol.), 166, 1 (1983)] 、 K802 [ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー (J. Mol. Biol.), 16, 118 (1966)] および JM105 [ジーン (Gene), 38, 275 (1985)] 等が用いられる。

また、 cDNA ライブラリーを作製せずに、 cDNA を合成後両端にアダプターを付加し、このアダプターの塩基配列と增幅断片の塩基配列に基づいたプライマーで PCR を行う 5'-RACE (rapid amplification of cDNA ends) および 3'-RACE [プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・USA (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.), 85, 8998 (1988)] によっても得ることができる。また塩基配列に基づいた PCR 法、あるいは DNA 合成機で化学合成する方法によって得ることもできる。 cDNA ライブラリーからの cDNA クローンの選択としては、アイソトープあるいは蛍光標識したプローブを用いたコロニー・ハイブリダイゼーション法あるいはプラーカ・ハイブリダイゼーション法 [モレキュラー・クローニング : ア・ラボラトリ・マニュアル 第 2 版] により選択することができる。また、プライマーを調製し、ポリ (A) + RNA あるいは mRNA から合成した cDNA あるいは cDNA ライブラリーを鋳型として、ポリメラーゼ・チエイン・リアクション (PCR) 法 [モレキュラー・クローニング : ア・ラボラトリ・マニュアル (第 2 版) 、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、サップルメント 1 ~ 34] により cDNA を調製することもできる。

上記方法により選択された cDNA クローンを、適当な制限酵素などで切断後、 pBluescript KS (+) (ストラタジーン社製) 等のプラスミドにクローニングし、通常用いられる塩基配列解析方法、例えば Sanger らのジデオキシ法 [Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A., 74, 5463 (1977)] 等によって分析することにより、該 DNA の塩基配列を決定することができる。塩基配列の分析は、塩基配列自動分析装置、例えば 373A · DNA シークエンサー (アプライド・バイオシステムズ社製) 等を用いて行うことができる。

得られた塩基配列の新規性の確認は、 GenBank 、 EMBL および DDBJ などの塩基配列データベースにより行う。

上記方法によって得られた DNA としては、例えば配列番号 1 で示される塩基配列を有する DNA もしくは該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイ

する DNA があげられる。また、該塩基配列より推定されるアミノ酸配列を有する蛋白質としては、配列番号 32 記載のアミノ酸を有する蛋白質が含まれる。

新規蛋白質をコードする DNA の調製および発現は、モレキュラー・クローニング：ア・ラボラトリー・マニュアル（第2版）、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー (Current Protocols in Molecular Biology)、サップルメント 1～34 (Supplement 1～34) [アウスベル (Ausubel) 、ブレント (Brent) 、キングストン (Kingston) 、ムーア (Moore) 、セイドマン (Seidman) 、スミス (Smith) 、スツール (Struhl) 編集、グリーン・パブリシング・アソシエイツ・アンド・ウェイリー・インターナイエンス (Green Publishing Associates and Wiley-Interscience) 発行、1987-1996 年版、以下、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、サップルメント 1～34 と記す] 等に記載された方法によって、行なうことができる。

すなわち、前述した方法により得られた全長 DNA を適当なベクターのプロモータ下流に挿入した組換え体ベクターを造成し、それを宿主細胞に導入することにより、本発明の蛋白質を発現する形質転換体を得ることができる。

宿主としては、細菌、酵母、動物細胞、昆虫細胞など、目的とする遺伝子を発現できるものであれば、いずれでもよい。細菌としては、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*) 、バチルス・ズブチリス (*Bacillus subtilis*) 、バチルス・アミロリクエファシネス (*Bacillus amyloliquefaciens*) 、ブレビバクテリウム・フラバム (*Brevibacterium flavum*) 、ブレビバクテリウム・ラクトファーメンタム (*Brevibacterium lactofermentum*) 、コリネバクテリウム・グルタミクム (*Corynebacterium glutamicum*) 、ミクロバクテリウム・アンモニアフィラム (*Microbacterium ammoniaphilum*) 等のエシェリヒア属、セラチア属、コリネバクテリウム属、ブレビバクテリウム属、シュードモナス属、バチルス属等の微生物が例示される。酵母としては、サッカロミセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) 、シゾサッカロミセス・ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*) 、クリュイベロミセス・ラクチス (*Kluyveromyces lactis*) 、トリコスボロン・プルランス (*Trichosporon pullulans*) 、シュワニオミセス・アルビウス (*Schwanniomyces alluvius*) 等が例示される。動物細胞としては、ヒトの細胞であるナマルバ細胞、サルの細胞である COS 細胞、

チャイニーズ・ハムスターの細胞であるCHO細胞等が例示される。昆虫細胞としては、*Spodoptera frugiperda* の卵母細胞であるSf9、Sf21 [バキュロウイルス・イクスピレッション・ベクターズ、ア・ラボラトリー・マニュアル(Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual)、オレリー(Oreilly)、ミラー(Miller)、ルーコウ(Luckow)著、ダブリュー・エイチ・フーリーマン・アンド・カンパニー(W.H.Freeman and Company)、ニューヨーク(New York)、1992年版(以下、バキュロウイル・スイクスピレッション・ベクターズ、ア・ラボラトリー・マニュアルと記す)]、*Trichoplusia ni* の卵細胞であり、ファーミングエン(Pharmingen)社からHigh5として市販されているTn5等が例示される。

本発明のDNAを導入するベクターとしては、該DNAを組み込むことができ、宿主細胞で発現できるものであればいかなるベクターでも用いることができる。

細菌、例えばエシェリヒア・コリ(*Escherichia coli*)を宿主細胞として用いる場合には、プロモーター、リボソーム結合配列、本発明のDNA、転写終結配列、場合によってはプロモーターの制御配列より構成されているのが好ましい。

発現ベクターとしては、例えば、pKYP10(特開昭58-110600)、pLSA1(アグリカルチュラル・アンド・バイオロジカル・ケミストリー(Agric.Biol.Chem.), 53, 277, (1989))、pGEL1(Proc.Natl.Acad.Sci., USA, 82, 4306, (1985))等が用いられる。

プロモーターとしては、大腸菌等の宿主細胞中で発現できるものであればいずれを用いてもよい。例えば、*trp*プロモーター(P*trp*)、*lac*プロモーター(P*lac*)、*T7 lac*プロモーター、PLプロモーター、PRプロモーターなどの、大腸菌やファージ等に由来するプロモーターが用いられる。P*trp*を2つ直列させたプロモーター(P*trp* × 2)、*tac*プロモーターのように人為的に設計改変されたプロモーター等を用いてもよい。

リボソーム結合配列としては、シャイン-ダルガノ(Shine-Dalgarno)配列(以下、SD配列と略記する)と開始コドンの間を適当な距離(例えば、6~18塩基)に調節して用いることが好ましい。

本発明の組換えベクターにおいては、本発明のDNAの塩基配列が宿主細胞で

の発現に最適なコドンとなるように、必要に応じて塩基を置換して用いることが好ましい。

本発明の組換えベクターにおいては、本発明のDNAの発現には転写終結配列は必ずしも必要ではないが、好適には構造遺伝子の直下に転写終結配列を配置することが好ましい。

細菌への組換えベクターの導入方法としては、細菌にDNAを導入する方法であれば、例えば、カルシウムイオンを用いる方法 [Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 69, 2110-2114 (1972)]、プロトプラスト法 (特開昭 63-2483942) 等、いずれの方法も用いられる。

酵母を宿主細胞として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、YEpl3 (ATCC37115)、YEpl24 (ATCC37051)、YCP50 (ATCC37419) 等が用いられる。

プロモーターとしては、酵母中で発現できるものであればいずれのものを用いてもよいが、例えば、ヘキソースキナーゼ等の解糖系の遺伝子のプロモーター、gal 1 プロモーター、gal 10 プロモーター、ヒートショック蛋白質プロモーター、MF α 1 プロモーター、CUP 1 プロモーター等があげられる。

酵母への組換えベクターの導入方法としては、酵母にDNAを導入する方法であれば、例えば、エレクトロポレーション法 [Methods. Enzymol., 194, 182-187 (1990)]、スフェロプラスト法 [Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 84, 1929-1933 (1978)]、酢酸リチウム法 [J. Bacteriol., 153, 163-168 (1983)] 等、いずれの方法も用いられる。

動物細胞を宿主細胞として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、pAGE107 [特開平 3-22979 ; サイトテクノロジー (Cytotechnology), 3, 133, (1990)]、pAS3-3 (特開平 2-227075)、pAMoERC3Sc, pcDM8 [ネイチャー (Nature), 329, 840, (1987)]、p cDNA I / Amp, p cDNA I (いずれもフナコシ社製) 等が用いられる。

プロモーターとしては、動物細胞中で発現できるものであればいかなるものを用いてもよいが、例えば、サイトメガロウィルス (CMV) の IE(immediate early) 遺伝子のプロモーター、SV40 あるいはメタロチオネインのプロモーター等があげられる。また、ヒト CMV の IE 遺伝子のエンハンサーをプロモーターとともに用いてよい。

動物細胞への組換えベクターの導入方法としては、動物細胞に DNA を導入する方法であれば、例えば、エレクトロポレーション法 [Cytotechnology, 3, 133(1990)]、リン酸カルシウム法（特開平 2-227075）、リポフェクション法 [Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 84, 7413 (1987)] 等、いずれの方法も用いられる。

昆虫細胞を宿主細胞として用いる場合には、例えばカレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、サップルメント 1-34、バキュロウイルス・イクスピレッショ・ベクターズ、ア・ラボラトリ・マニュアル等に記載された方法によって、タンパク質を発現することができる。すなわち、以下に述べる組換え遺伝子導入ベクターおよびバキュロウイルスを昆虫細胞に共導入して昆虫細胞培養上清中に組換えウイルスを得たのち、さらに組換えウイルスを昆虫細胞に感染させ、タンパク質発現昆虫細胞を取得する。

遺伝子導入ベクターとしては、例えば、p VL1392、pVL1393、pBlueBacIII（ともにインビトロジェン社製）等が用いられる。

バキュロウイルスとしては、例えば、夜盗蛾科昆虫に感染するウイルスであるアウトグラファ・カリフォルニア・ヌクレア・ポリヘドロシス・ウイルス (*Autographa californica nuclear polyhedrosis virus*) などが用いられる。

組換えウイルスを調製するための、昆虫細胞への上記組換え遺伝子導入ベクターと上記バキュロウイルスの共導入方法としては、例えば、リン酸カルシウム法（特開平 2-227075）、リポフェクション法 [Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 84, 7413 (1987)] 等が用いられる。

以上のようにして得られる形質転換体を培地に培養し、培養物中に本発明の蛋白質を生成蓄積させ、該培養物から採取することにより、本発明の蛋白質を製造することができる。

本発明の形質転換体を培地に培養する方法は、宿主細胞の培養に用いられる通常の方法に従って行われる。

大腸菌あるいは酵母等の微生物を宿主細胞として得られた形質転換体を培養する培地としては、微生物が資化し得る炭素源、窒素源、無機塩類等を含有し、形質転換体の培養を効率的に行える培地であれば天然培地、合成培地のいずれを用いててもよい。

炭素源としては、グルコース、フラクトース、スクロース、糖蜜、デンプン、デンプン加水分解物等の炭水化物、酢酸、プロピオン酸等の有機酸、エタノール、プロパンノールなどのアルコール類が用いられる。

窒素源としては、アンモニア、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、りん酸アンモニウム等の無機酸もしくは有機酸のアンモニウム塩またはその他の含窒素化合物の他、ペプトン、肉エキス、酵母エキス、コンスチーピリカー、カゼイン加水分解物、大豆粕および大豆粕加水分解物、各種発酵菌体またはその消化物等が用いられる。

無機物としては、りん酸第一カリウム、りん酸第二カリウム、りん酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、硫酸第一鉄、硫酸マンガン、硫酸銅、炭酸カルシウム等が用いられる。

培養は、通常振盪培養または深部通気攪拌培養などの好気的条件下、15~40℃で16~96時間行う。培養期間中、pHは3.0~9.0に保持する。pHの調整は、無機または有機の酸、アルカリ溶液、尿素、炭酸カルシウム、アンモニアなどを用いて行う。

培養中は必要に応じて、アンピシリンやテトラサイクリン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

プロモーターとして誘導性のプロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときには、必要に応じてインデューサーを培地に添加してもよい。例えば、lac プロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときにはイソプロピル- β -D-チオガラクトピラノシド (IPTG) 等を、trp プロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときにはインドールアクリル酸 (IAA) 等を培地に添加してもよい。

動物細胞を宿主細胞として得られた形質転換体を培養する培地としては、一般に使用されているRPMI 1640 培地、EagleのMEM 培地またはこれら培地に牛胎児血清等を添加した培地等が用いられる。培養は、通常 5%CO₂ 存在下、35~37℃で3~7日間行い、培養中は必要に応じて、カナマイシン、ペニシリジン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

昆虫細胞を宿主細胞として得られた形質転換体を培養する培地としては、一

般に使用されている TNM-FH 培地 [ファーミンジエン (Pharmingen) 社製]、SF900IIISFM [ライフテクノロジーズ (Life Technologies) 社製]、ExCell400、ExCell405 [いずれも JRH バイオサイエンシーズ (JRH Biosciences) 社製] 等が用いられる。培養は、25~30 ℃で 1~4 日間行い、培養中は必要に応じて、ゲンタマイシン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

本発明の蛋白質が、細胞内に溶解状態で発現した場合または細胞内に不溶体を形成した場合には、培養終了後、細胞を遠心分離し、水系緩衝液にけん渦後、超音波法、フレンチプレス法などにより細胞を破碎し、その遠心分離上清に該蛋白質を回収する。

さらに、細胞内に不溶体を形成した場合には、不溶体をタンパク質変性剤で可溶化後、タンパク質変性剤を含まないあるいはタンパク質変性剤の濃度がタンパク質が変性しない程度に希薄な溶液に希釈、或いは透析し、タンパク質の立体構造を形成せしめることができる。

本発明の蛋白質あるいはその糖修飾体等の誘導体が細胞外に分泌された場合には、培養上清に該蛋白質あるいはその糖鎖付加体等の誘導体を回収することができる。単離精製については、溶媒抽出、有機溶媒による分別沈殿、塩析、透析、遠心分離、限外ろ過、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、アフィニティーコロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、結晶化、電気泳動などの分離操作を単独あるいは組み合わせて行うことができる。

また、本発明の蛋白質は配列番号 32 記載のアミノ酸配列に基づいた、化学合成法によっても製造することができる。

また、本発明の蛋白質、あるいは配列番号 32 記載のアミノ酸配列に基づいて化学合成した本発明の蛋白質の一部であるペプチドを抗原として免疫することにより、抗体を製造することができる。すなわち免疫した動物の脾細胞とマウスのミエローマ細胞とを融合させてハイブリドーマを作製し、このハイブリドーマを培養するか、動物に投与して該動物を腹水癌化させ、該培養液または腹水を採取することにより本発明の蛋白質に対するモノクローナル抗体を製造することができる。また、免疫した動物の免疫血清を採取することにより本発明の蛋白質に対するポリクローナル抗体を製造することができる。これらの抗

体は IgA 腎症の診断や治療に利用することができる。

以下、本発明の実施例を示す。

【実施例】

実施例 1 IgA 腎症患者および健常人の白血球のディファレンシャル・ディスプレイ

(1) IgA 腎症患者および健常人の白血球からの全 RNA の取得

IgA 腎症の患者 5 名および健常人 5 名各々から 20ml 採血し、1000 単位/ml ヘパリンナトリウム溶液（清水製薬社製）500 μ l を添加して凝固を抑制後、遠心チューブに移し、室温で 3,300rpm、15 分間遠心後、白血球画分として中間層のバフィーコートを別の遠心チューブに移した。AGPC 法〔実験医学 9, 1937, (1991)〕により全 RNA を取得した。

(2) IgA 腎症患者および健常人の白血球全 RNA を用いた蛍光ディファレンシャル・ディスプレイ

それぞれの全 RNA 2.5 μ g について蒸留水を全体が 9 μ l になるように添加し、5' 末端をフルオレセインイソチオシアネート（以下、FITC と称す）で蛍光標識したアンカープライマー（サワディー社製 50 μ M）1 μ l を加えて 70°C で 5 分間加熱後、すぐ氷冷した。蛍光標識アンカープライマーとしては以下に示す 3 種類の配列 (FAH : 5'-FITC-GT₁₅A-3', FGH : 5'-FITC-GT₁₅G-3', FCH : 5'-FITC-GT₁₅C-3') のうちの 1 種類ずつ反応に用いるので、1 サンプルの全 RNA について計 3 組の反応を行った。5 × 逆転写酵素反応用緩衝液 [250mM Tris (ヒドロキシメチル) アミノメタン (Tris)-HCl (pH8.3)、375mM KCl、15mM MgCl₂] 4 μ l、100mM ジチオスレイトール (DTT) 2 μ l、10mM dNTP (dATP、dTTP、dGTP および dCTP) 1 μ l、蒸留水 1 μ l、逆転写酵素 SUPERSCRIPT II RNase H Reverse Transcriptase (BRL 社製) 1 μ l (200 単位) を添加して混合し、室温で 10 分間静置後、42°C で 50 分間反応させて cDNA を合成し、90°C 5 分間加熱して反応を停止させた。この反応液に TE 緩衝液 [10mM Tris-HCl (pH8.0)、1 mM エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (EDTA) (pH8.0)] 40 μ l を添加した。

続いて、合成した各々の cDNA 1 μ l に、蒸留水 14.7 μ l、10 × PCR 用緩衝液 [100mM Tris-HCl (pH8.8)、500mM KCl、15mM MgCl₂、1% トライトン X-100]

$2\ \mu l$ 、 2.5mM dNTP $0.8\ \mu l$ 、 $50\ \mu M$ 蛍光標識アンカープライマー (FAH、FGH、FGHのうち cDNA 合成時に用いたのと同じ種類のもの) $0.3\ \mu l$ 、 $10\ \mu M$ 任意プライマー (オペロン社製) $1\ \mu l$ 、DNA ポリメラーゼ Gene Taq (ニッポンジーン社製、5 単位/ μl) $0.2\ \mu l$ を添加し、サーマルサイクラーにセットした。94°Cで3分間、40°Cで5分間、72°Cで5分間反応させた後、95°Cで15秒間、40°Cで2分間、72°Cで1分間からなる工程を1サイクルとして27サイクル反応を行い、最後に72°Cで5分間反応させて PCRを行った。蛍光標識アンカープライマーとしては前述した3種類のうちから1種類、任意プライマーとしては、オペロン社製の OPD-1~20、OPE-1~20 および OPV-1~20 の 60 種類のうちから1種類を組み合わせて反応を行うため、合計 180 組、さらに蛍光標識アンカープライマー FGH と任意プライマー OPB-2 (オペロン社製) の反応も行うため、1つの全 RNA について合計で 181 組の反応を行っている。

各々の PCR 反応液 $4\ \mu l$ に電気泳動サンプル用溶液 (95% ホルムアミド、0.1% キシレンシアノール、0.1% ブロムフェノールブルー) $3\ \mu l$ を添加し、95°Cで2分間加熱後すぐ氷冷し、6% アクリルアミドゲル、1500V、2.5 時間で電気泳動を行った。電気泳動用緩衝液としては 89mM Tris、 89mM ホウ酸、 2 mM EDTA を用いた。フルオロイメージヤー (モレキュラー・ダイナミックス社製) を用いて電気泳動後のゲルの蛍光を測定することにより、PCR で増幅した断片を検出し、比較した。健常人 5 例に比較して、IgA 腎症患者の白血球 5 例で共通して顕著に增加あるいは減少したバンドを記録した。

再度、別の IgA 腎症患者 3 例と健常人 3 例から全く同様に全 RNA を取得し、同様にディファレンシャル・ディスプレイを行い、2 度のディファレンシャル・ディスプレイでともに増加あるいは減少がみられた 197 バンドをゲルから切り出した。

切り出したゲルの約 $1/4$ に蒸留水 $38\ \mu l$ 、 $10\times$ PCR 用緩衝液 $5\ \mu l$ 、 2.5mM dNTP $4\ \mu l$ 、アンカープライマー (蛍光標識なし: サワディー社製 $34\ \mu M$) $0.6\ \mu l$ 、 $10\ \mu M$ 任意プライマー $2\ \mu l$ 、DNA ポリメラーゼ Gene Taq $0.5\ \mu l$ を添加し、94°Cで3分間加熱後、95°Cで15秒間、40°Cで2分間、72°Cで1分間からなる工程を1サイクルとして 30 サイクル反応を行い、最後に 72°Cで5分間反応させて PCRを行った。アンカープライマーおよび任意プライマーの組み合わせ

については、最初に行ったディファレンシャル・ディスプレイ法と同様のものを用いた。反応後の液をフェノールークロロホルム（1：1）抽出し、さらにクロロホルムーイソアミルアルコール（24：1）抽出後、エタノール沈殿をした。これを精製するため1.5%低融点アガロースゲル〔シープラーク GTG (SEA PLAQUE GTG : FMC バイオプロダクツ社製)〕で電気泳動してエチジウムプロマイド染色をし、増幅断片を切り出した。これを65℃で15分間加熱してアガロースを融解させ、フェノールークロロホルム抽出し、さらにクロロホルムーイソアミルアルコール抽出後エタノール沈殿をし、10μlのTE緩衝液に溶解させた。

増幅断片1μlとPCR断片クローニング用ベクターpT7BlueT-Vector(ノバジエン社製)1μlを混合し、DNAライゲーションキットver.1(宝酒造社製)を用いて、キットの指示に従い、プラスミドに増幅断片を組み込んだ。大腸菌DH5 α (ギブコBRL社製)を形質転換し、アンピシリン耐性株を得た。該形質転換株コロニーを蒸留水20μlに懸濁し、10×PCR用緩衝液2.5μl、2.5mM dNTP 2μl、34μMアンカープライマー0.3μl、10μM任意プライマー1μl、DNAポリメラーゼGeneTaq 0.5μlを添加し、増幅断片の再増幅と同じ条件でPCRを行って電気泳動をし、最初のディファレンシャル・ディスプレイ時と同じ長さの断片が増幅することから、該プラスミドに増幅断片が組み込まれたことを確認した。

増幅断片の塩基配列はDNAシークエンサー(パーキンエルマー社製)を用いて決定した。塩基配列決定に用いた試薬および方法についてはパーキンエルマー社のダイプライマーサイクルシークエンシング(Dye primer cycle sequencing)キットを使用し、キットの指示に従った。ここで得られた塩基配列中にある制限酵素部位で、もとのディファレンシャル・ディスプレイ時の反応物を切断して電気泳動し、切り出した増幅断片に相当するバンドが確かに切断されて泳動位置が変化することを確認した。得られた塩基配列を塩基配列データベースGenBankと比較し、一致する塩基配列がデータベース中の既存の塩基配列にはないもの、データベースの塩基配列の中でexpressed sequence tagとのみ一致するものを66クローン選択した。

実施例2 RT-PCRによるmRNAの発現の特異性の検出

実施例1で得られた IgA 腎症患者 5 例および健常者 5 例の白血球からの全 RNA 2 μ g に対して一本鎖 cDNA 合成キット Superscript preamplification system (B R L 社製) を用いて、キットに付属のオリゴ dT プライマーにより一本鎖 cDNA を合成した。具体的試薬および方法は、キットに付属のプロトコードに従った。反応後の溶液 21 μ l に蒸留水 399 μ l を添加して全体を 420 μ l にし、そのうちの 10 μ l を用いて、RT-PCR により各增幅断片に対応する mRNA の発現量を検出した。すなわち、白血球一本鎖 cDNA 10 μ l に蒸留水 15.8 μ l、10 \times PCR 用緩衝液 4 μ l、2.5mM d NTP 3.2 μ l、DMSO 2 μ l、10 μ M 遺伝子特異的 5' 末端側センスプライマー 2 μ l、10 μ M 遺伝子特異的 3' 側アンチセンスプライマー 2 μ l、1 単位/ μ l に希釈した DNA ポリメラーゼ Gene Taq 2 μ l を添加し、97°C 5 分間加熱し、氷中で 5 分間冷却した後、94°C で 30 秒間、65°C で 1 分間、72°C で 2 分間からなる工程を 1 サイクルとして 24~35 サイクルの PCR 反応を行った。2 % アガロースゲル電気泳動後、0.01% サイバーグリーン（宝酒造社製）で染色し、増幅した断片の量をフルオロイメージヤーで定量し、mRNA の相対発現量とした。

mRNA の量を校正するために、ハウスキーピング遺伝子であるグリセルアルデヒド 3-リン酸デヒドロゲナーゼ (G3PDH) 遺伝子について特異的プライマー (5'-CCCATCACCATCTTCCAGGACC-3'、5'-TTCAACACCTCTTGATGTCATCATA-3') 同様の反応を行い、各遺伝子の mRNA の発現量を G3PDH mRNA の発現量に対する比で校正した後、IgA 腎症患者 5 例の平均値と健常者 5 例の平均値を比較し、その値に差のある遺伝子 31 クローンについて IgA 腎症患者で発現量が変化している遺伝子として選択した。表 1-1 および表 1-2 に、選択された遺伝子についてまとめた。

表1-1

配列表 の番号	遺伝子	増幅プライマー ¹⁾	bp ²⁾	発現 変動 ³⁾	RT-PCR プライマー ⁴⁾	RT-PCR cycle 数
1	INP377-A	FGH/OPD-1	256	5.0	55,56	28
2	INM063-7	FGH/OPB-2	155	12.5	33,34	28
3	INP303-A	FAH/OPD-5	305	9.9	35,36	28
4	INM315-10	FAH/OPD-9	278	2.8	37,38	35
5	INP319-3	FAH/OPD-10	135	14.4	39,40	28
6	INP324-A	FAH/OPD-12	197	19.9	41,42	28
7	INP332-A	FAH/OPD-16	137	16.6	43,44	28
8	INM335-3	FAH/OPD-17	274	4.2	45,46	28
9	INM336-A	FAH/OPD-17	171	0.14	47,48	28
10	INM351-10	FCH/OPD-4	161	1.8	49,50	28
11	INP356-4	FCH/OPD-7	323	18.5	51,52	35
12	INP364-A	FCH/OPD-12	138	3.8	53,54	28
13	INP379-A	FGH/OPD-2	244	8.6	57,58	35
14	INP380-A	FGH/OPD-2	135	15.7	59,60	35
15	INP401-A	FGH/OPD-20	258	16.7	61,62	24
16	INP403-A	FAH/OPE-3	219	2.3	63,64	28
17	INP407-A	FAH/OPE-5	191	9.1	65,66	28
18	INM408-A	FAH/OPE-5	148	0.65	67,68	28
19	INP410-5	FAH/OPE-6	306	2.0	69,70	28
20	INM419-14	FAH/OPE-11	357	0.064	71,72	35

表1-1

配列表 の番号	遺伝子	増幅プライ マー ¹⁾	b p ²⁾	発現 変動 ³⁾	RT-PCR プラ イマー ⁴⁾	RT-PCR cycle 数
1	INP377-A	FCHI/OPD-1	256	5.0	55, 56	28
2	INM063-7	FCHI/OPB-2	155	12.5	33, 34	28
3	INP303-A	FAII/OPD-5	305	9.9	35, 36	28
4	INM315-10	FAII/OPD-9	278	2.8	37, 38	35
5	INP319-3	FAII/OPD-10	135	14.4	39, 40	28
6	INP324-A	FAII/OPD-12	197	19.9	41, 42	28
7	INP332-A	FAII/OPD-16	137	16.6	43, 44	28
8	INM335-3	FAII/OPD-17	274	4.2	45, 46	28
9	INM336-A	FAII/OPD-17	171	0.14	47, 48	28
10	INM351-10	FCHI/OPD-4	161	1.8	49, 50	28
11	INP356-4	FCHI/OPD-7	323	18.5	51, 52	35
12	INP364-A	FCHI/OPD-12	138	3.8	53, 54	28
13	INP379-A	FCHI/OPD-2	244	8.6	57, 58	35
14	INP380-A	FCHI/OPD-2	135	15.7	59, 60	35
15	INP401-A	FCHI/OPD-20	258	16.7	61, 62	24
16	INP403-A	FAII/OPE-3	219	2.3	63, 64	28
17	INP407-A	FAII/OPE-5	191	9.1	65, 66	28
18	INM408-A	FAII/OPE-5	148	0.65	67, 68	28
19	INP410-5	FAII/OPE-6	306	2.0	69, 70	28
20	INM419-14	FAII/OPE-11	357	0.064	71, 72	35

表1-2

21	INP429-A	FGH/OPE-7	219	2.4	73,74	28
22	INP431-A	FGH/OPE-8	251	13.1	75,76	24
23	INP438-A	FGH/OPE-11	233	5.4	77,78	24
24	INP444-A	FGH/OPE-15	176	3.3	79,80	24
25	INP451-2	FCH/OPE-4	241	14.0	81,82	32
26	INP458-A	FCH/OPE-11	217	9.2	83,84	28
27	INP463-A	FCH/OPE-19	232	18.2	85,86	35
28	INP470-A	FCH/OPV-4	228	5.8	87,88	28
29	INP482-A	FCH/OPV-10	298	9.9	89,90	28
30	INP485-6	FCH/OPV-17	291	8.5	91,92	28
31	GTINP332A-21 ⁵⁾	-	869	4.6	93,94	24

- 1) デフェレンシャル・ディスプレイ時に用いたアンカープライマーと任意プライマーの組み合わせを示した。
- 2) GTINP332A-21 以外はデフェレンシャル・ディスプレイ時の増幅断片の長さを示した。
- 3) 発現変動は Ig A腎症の患者5例のmRNAの発現量の平均値／健常人5例のmRNAの発現量の平均値の値を示した。
- 4) RT-PCRのプライマーは配列表の番号を示した。
- 5) GTINP332A-21 は、デフェレンシャル・ディスプレイでその増幅断片が得られた遺伝子ではなく、実施例3と同様にして、INP332-A の全長のcDNAクローンをヒト白血球cDNAライブラリーから取得を試みた際に、形質転換株から得られたcDNAクローンである。そのcDNAの塩基配列の一部を実施例4と同様にして決定したところ INP332-A の塩基配列とは異なる新規遺伝子のcDNAクローンであり、その塩基配列に基づいて実施例2で行った RT-PCR の結果は、Ig A腎症の患者白血球で健常人と比較してmRNAの発現が上昇していることがわかったため、この表にいれた。

表1-2

21	INP429-A	FCH/OPE-7	219	2.4	73, 74	28
22	INP431-A	FCH/OPE-8	251	13.1	75, 76	24
23	INP438-A	FCH/OPE-11	233	5.4	77, 78	24
24	INP444-A	FCH/OPE-15	176	3.3	79, 80	24
25	INP451-2	FCH/OPE-4	241	14.0	81, 82	32
26	INP458-A	FCH/OPE-11	217	9.2	83, 84	28
27	INP463-A	FCH/OPE-19	232	18.2	85, 86	35
28	INP470-A	FCH/OPV-4	228	5.8	87, 88	28
29	INP482-A	FCH/OPV-10	298	9.9	89, 90	28
30	INP485-6	FCH/OPV-17	291	8.5	91, 92	28
31	GTINP332A-21 ⁵⁾	-	869	4.6	93, 94	24

1) デフェレンシャル・ディスプレイ時に用いたアンカープライマーと任意プライマーの組み合わせを示した。

2) GTINP332A-21 以外はデフェレンシャル・ディスプレイ時の増幅断片の長さを示した。

3) 発現変動は Ig A 腎症の患者 5 例の mRNA の発現量の平均値 / 健常人 5 例の mRNA の発現量の平均値の値を示した。

4) RT-PCR のプライマーは配列表の番号を示した。

5) GTINP332A-21 は、デフェレンシャル・ディスプレイでその増幅断片が得られた遺伝子ではなく、実施例 3 と同様にして、INP332-A の全長の cDNA クローンをヒト白血球 cDNA ライブラリーから取得を試みた際に、形質転換株から得られた cDNA クローンである。その cDNA の塩基配列の一部を実施例 4 と同様にして決定したところ INP332-A の塩基配列とは異なる新規遺伝子の cDNA クローンであり、その塩基配列に基づいて実施例 2 で行った RT-PCR の結果は、Ig A 腎症の患者白血球で健常人と比較して mRNA の発現が上昇していることがわかったため、この表にいれた。

これらの遺伝子についてのプライマーと、検体白血球の mRNA 由来 cDNA とを、RT-PCR 法により反応させて、遺伝子増幅を観察することで、IgA 腎症の診断が可能となる。

実施例3 INP377-A cDNA のクローニング

(1) INP377-A cDNA クローンの単離

ベクターに pCMV-SPORT (ギブコ BRL 社) を用いたヒト白血球 cDNA ライブラリー (ギブコ BRL 社製) から、ジーントラッパー cDNA ポジティブセレクションシステム (GENE TRAPPER cDNA Positive Selection System ギブコ BRL 社製) を用いて、INP377-A cDNA クローンを取得した。すなわち、cDNA ライブラリーを Gene II 蛋白とエクソヌクレアーゼ III を用いて、一本鎖にした後、INP377-A 遺伝子と対応するビオチン化した相補的なオリゴヌクレオチド (実施例2で用いた 5' 側センスプライマーを用いた) をプローブとしてハイブリダイズさせ、さらにストレプトアビジン付加したマグネティックビーズでプローブを結合させて単離させた。ハイブリダイズしていた一本鎖 cDNA クローンをプローブからはずした後、DNA ポリメラーゼによって二本鎖にして大腸菌を形質転換することにより、INP377-A cDNA クローンをアンピシリン耐性株として出現させた。具体的な試薬および方法はキットに付加するプロトコールにしたがった。それぞれの形質転換株コロニーを蒸留水 18 μl に懸濁し、10×PCR 用緩衝液 2.5 μl、2.5 mM dNTP 2 μl、10 μM 遺伝子特異的 5' 側センスプライマー 1 μl、10 μM 遺伝子特異的 3' 側アンチセンスプライマー 1 μl、DNA ポリメラーゼ Gene Taq 0.5 μl を添加し、RT-PCR と同じ条件で PCR を行って電気泳動をし、プライマーの位置から推定される約 200bp の INP377-A cDNA 断片が増幅する形質転換株を INP377-A cDNA クローンとして単離した。

このクローンから公知の方法 (モレキュラー・クローニング：ア・ラボラトリ－・マニュアル 第2版) に従ってプラスミド DNA を単離し、このプラスミドを pGTINP377A-46C と名付けた。またプラスミド DNA を制限酵素 Sal I および Not I (ともに宝酒造社製) で消化後、アガロースゲル電気泳動を行ったところ、cDNA のサイズは約 3 kb であった。

(2) INP377-A cDNA の塩基配列の決定

pGTINP377A-46C 中の INP377-A cDNA の塩基配列をパーキンエルマー社の

377cDNA シークエンサーを用いて決定した。塩基配列決定のための具体的試薬および方法はパーキンエルマー社のダイプライマーサイクルシークエンシング FS レディーリアクション(Dye primer cycle sequencing FS Ready Reaction)キットを使用し、キットの指示に従った。得られた塩基配列を配列番号 1 に示した。この塩基配列には 143 アミノ酸からなるオープンリーディングフレーム (ORF) が存在した。377-A の cDNA の塩基配列をデータベースと比較したところ、N 末の 137 アミノ酸に相当する部分は、ショウジョウバエのガン抑制遺伝子 Sxl と相同性をもつヒトの遺伝子 LUCA15 の N 末 137 アミノ酸に相当する部分と一致するが、その後に、全く相同性のない塩基配列が続き、ディファレンシャル・ディスプレイで得られた配列は、この全く相同性のない塩基配列中に存在することがわかった。

産業上の利用可能性

本発明により得られる新規遺伝子を用いることにより IgA 腎症の治療や診断が可能である。

【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：2689

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：c DNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

GTTGGAGGTT CTGGGGCGCA GAACCGCTAC TGCTGCTTCG GTCTCTCCTT GGGAAAAAAAT	60		
AAAATTTGAA CCTTTGGAG CTGTGTGCTA AATCTTCAGT GGGACA ATG GGT TCA	115		
	Met Gly Ser		
	1		
GAC AAA AGA GTG AGT AGA ACA GAG CGT AGT GGA AGA TAC GGT TCC ATC	163		
Asp Lys Arg Val Ser Arg Thr Glu Arg Ser Gly Arg Tyr Gly Ser Ile			
5	10	15	
ATA GAC AGG GAT GAC CGT GAT GAG CGT GAA TCC CGA AGC AGG CGG AGG	211		
Ile Asp Arg Asp Asp Arg Asp Glu Arg Ser Arg Ser Arg Arg Arg			
20	25	30	35
GAC TCA GAT TAC AAA AGA TCT AGT GAT GAT CGG AGG GGT GAT AGA TAT	259		
Asp Ser Asp Tyr Lys Arg Ser Ser Asp Asp Arg Arg Gly Asp Arg Tyr			
40	45	50	
GAT GAC TAC CGA GAC TAT GAC AGT CCA GAG AGA GAG CGT GAA AGA AGG	307		
Asp Asp Tyr Arg Asp Tyr Asp Ser Pro Glu Arg Glu Arg Glu Arg Arg			
55	60	65	
AAC AGT GAC CGA TCC GAA GAT GGC TAC CAT TCA GAT GGT GAC TAT GGT	355		
Asn Ser Asp Arg Ser Glu Asp Gly Tyr His Ser Asp Gly Asp Tyr Gly			
70	75	80	

GAG CAC GAC TAT AGG CAT GAC ATC AGT GAC GAG AGG GAG AGC AAG ACC	403		
Glu His Asp Tyr Arg His Asp Ile Ser Asp Glu Arg Ser Lys Thr			
85	90	95	
ATC ATG CTG CGC GGC CTT CCC ATC ACC ATC ACA GAG AGC GAT ATT CGA	451		
Ile Met Leu Arg Gly Leu Pro Ile Thr Ile Thr Glu Ser Asp Ile Arg			
100	105	110	115
GAA ATG ATG GAG TCC TTC GAA GGC CCT CAG CCT GCG GAT GTG AGG CTG	499		
Glu Met Met Glu Ser Phe Glu Gly Pro Gln Pro Ala Asp Val Arg Leu			
120	125	130	
ATG AAG AGG AAA ACA GGT GAG AGC TTG CTT AGT TCC TGATATTATT	545		
Met Lys Arg Lys Thr Gly Glu Ser Leu Leu Ser Ser			
135	140		
GTTCTCTTCC CCATTCCCAC CTCAGTCCCT AAAGAACATC CTGATTCCCC CAGTCTCAA	605		
GCACATGAAT TCAGAATGAA AGGTTGCCA TGGCTAAGGA ATGTGACTCT TTGAAAACCA	665		
TGTTAGCATC TGAGGAACCTT TTTTAAACTT TGTTTTAGGG ACTTTTTTT CCTTAGGTAA	725		
GTAATGATTT ATAAACTCCT TTTTTTTTT TTGACTATAG TCGGTTGCAT GGTTACTTTA	785		
AGCGTGGAAAT CAAATGGAGT GGCATTTAGT TCAGGCGGCT TGTTCCCTGC CATGGCAAAG	845		
TATCAAGAAG ATCCCCAAGT CAAGTCACAT TTGTAAGCT GCTTCCAAT TGGCTTGTC	905		
ACCCAGTGTGTT GAAGCAGTGG GAGAGAGATT CACCTGTTAT AAAGGAAC TG ACTAACACAA	965		
GTATCCCGTC TATATCTGAA TGCTGCTCT AGGTGTAAGC CGTGGTTTCG CCTTCGTGGA	1025		
GTTTTATCAC TTGCAAGATG CTACCAGCTG GATGGAAGCC AATCAGGTTG CTTCACTCAC	1085		
CAAGTCTAGA TATTCTGAA AATGGAACAA GTCTGTACAA TTTAAAAAAA AGGTTGAAGG	1145		
AGTGGTTGT TCCAAAGGAG TGACTTTTT TTAAAAAAA AAGCTTGTA TATATTTAAA	1205		
TTGATGTTAC TAGAATAAGT ACAGTACCAA GGACTTCATT ATAGAATTG TTCTGCCCTT	1265		
AAACATGGCT ACCTACCTGG CAGGGCTTG TTAACTACTG AATACCTGTC TGGTAATCAC	1325		
TAAAACATCT TAATGTTCC CTTTTTCTA GTTGTTATA TTCTTATTAT GTCCATTGAG	1385		
AGTAAGCTTA GTATATCAA CTCTCCATT GACAGTGAAG AGAACATAGT GAAAGTCTGT	1445		
GGCGGCATT TTATAAGTAA TTCTTATTCTG GCGCTGAAG ACCACAAAGC CTCCGGAGG	1505		
CGTAACTGCT CAGACCCGTC TTCAGGAAAT ATTTAAGGAC TTAGTGGAAAT TTATGAACAA	1565		
TAAGTCTGAT GAGATTAGCC TGGGAGTGGT GTCTGCAGC TGTCTAATCT AGTTAGAGTG	1625		

GCATTAACAT TCTAATCTCC TTGAGAACATGC CTTTTATAGT CTGTTCAAAG CAAGTCATTG	1685
ATGGTTCTTC GAGGTAGTGT TAACTGAAGT GTTCTTCAGT TTGTCAAGAT AATGTTAGT	1745
GCTTGGCACT TAAATAACAT TTTTGCAAG AACTCCAAGG CACATTATTG AATGCCCTTA	1805
ACCAAGTGCA TTCTGGGAAG TTTGCTGAC TCATTATCTT GCTTTCTGC AGCATTCTGT	1865
GATTTGAGTC ATCCATGAAT CCATGAATAA AAGTTACATT CTTTGATTGG TAATATTGCC	1925
ATTTATAACA AGACTCACTA ATGAGCGTAT CACTTTGACT GACTGATTG TTAAAGTTT	1985
TAAGCCTCTC ATTTCTAA CCCAGAAATC ACAGCCTGAT TTTATTAAAA GTAGAGCTTC	2045
ATTCATTTCA TACCATAGAT ACCATCCTAG TAAATCCAGA ACATATACAA GGTCATGTG	2105
AGTCTGCTTT CTTGACATGA TAGCATTGTT TGATGCAGTG GATATGTCAG AATGACTAAC	2165
CTAGGAGTTT AAAACTCCTA AGAAAATAAA ACCTGTAAGA CATTAAAAG TCTCCACAAT	2225
TTTAATGTAT ACAAAAGCTAT GTTACTGTGT AACACATTAC AGTTCAAATT CACTCCAGAA	2285
ATAAAAGGCC ACTAGGATTAA GGGACTCACT GGTAGTTGG AGTCTCCCAG CACACATCCC	2345
TCCTAGTGGG ATGATCTATT CACATATCTC CCAGCTTTT TATTTTGCT TCTGTATATC	2405
ACAGTGAGTG GATGGCCCTT CAGCTTTTC TCTCCTGGCC AGACATGCAG TCTGCCCTT	2465
AGATATCGCA GAGACAAAAT TCACAGCATG TCTTAAATCT TCCAGGATTG GCAAGAACCA	2525
AATTGCTCAA CAGTATGTAT GTTAGAGGG GTTAGACTCC TTTTAAAAT CTGGATATCT	2585
AACCACCTAC TTAAATCTGT TTGATAGTGT CAAACCACCC CCACCCCTGA TCCTCCCACC	2645
CCCCAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAA 2689	

配列番号：1

配列の長さ：2660

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

CCCACCGCGTC CGGTTGGAGG TTCTGGGGCG CAGAACCGCT ACTGCTGCTT CGGTCTCTCC	60
TTGGGAAAAA ATAAAATTG AACCTTTGG AGCTGTGTGC TAAATCTCA GTGGGACA	118

ATG GGT TCA GAC AAA AGA GTG AGT AGA ACA GAG CGT AGT GGA AGA TAC	166
Met Gly Ser Asp Lys Arg Val Ser Arg Thr Glu Arg Ser Gly Arg Tyr	
1 5 10 15	
GGT TCC ATC ATA GAC AGG GAT GAC CGT GAT GAG CGT GAA TCC CGA AGC	214
Gly Ser Ile Ile Asp Arg Asp Asp Arg Asp Glu Arg Glu Ser Arg Ser	
20 25 30	
AGG CGG AGG GAC TCA GAT TAC AAA AGA TCT AGT GAT GAT CGG AGG GGT	262
Arg Arg Arg Asp Ser Asp Tyr Lys Arg Ser Ser Asp Asp Arg Arg Gly	
35 40 45	
GAT AGA TAT GAT GAC TAC CGA GAC TAT GAC AGT CCA GAG AGA GAG CGT	310
Asp Arg Tyr Asp Asp Tyr Arg Asp Tyr Asp Ser Pro Glu Arg Glu Arg	
50 55 60	
GAA AGA AGG AAC AGT GAC CGA TCC GAA GAT GGC TAC CAT TCA GAT GGT	358
Glu Arg Arg Asn Ser Asp Arg Ser Glu Asp Gly Tyr His Ser Asp Gly	
65 70 75 80	
GAC TAT GGT GAG CAC GAC TAT AGG CAT GAC ATC AGT GAC GAG AGG GAG	406
Asp Tyr Gly Glu His Asp Tyr Arg His Asp Ile Ser Asp Glu Arg Glu	
85 90 95	
AGC AAG ACC ATC ATG CTG CGC GGC CTT CCC ATC ACC ATC ACA GAG AGC	454
Ser Lys Thr Ile Met Leu Arg Gly Leu Pro Ile Thr Ile Thr Glu Ser	
100 105 110	
GAT ATT CGA GAA ATG ATG GAG TCC TTC GAA GGC CCT CAG CCT GCG GAT	502
Asp Ile Arg Glu Met Met Glu Ser Phe Glu Gly Pro Gln Pro Ala Asp	
115 120 125	
GTG AGG CTG ATG AAG AGG AAA ACA GGT GAG AGC TTG CTT AGT TCC	547
Val Arg Leu Met Lys Arg Lys Thr Gly Glu Ser Leu Leu Ser Ser	
130 135 140 143	
TGATATTATT GTTCTCTTCC CCATTCCCCAC CTCAGTCCCT AAAGAACATC CTGATTCCCC	607
CAGTCTCAA GCACATGAAT TCAGAATGAA AGCTTGCCA TGGCTAAGGA ATGTGACTCT	667
TTGAAAACCA TGTTAGCATC TGAGGAACTT TTTTAAACTT TGTTTAGGG ACTTTTTTT	727

CCTTAGGTA A GTAATGATT T ATAAACTCCT TTTTTTTTT TTGACTATAG TCGGTTGCAT 787
GGTTACTTTA AGCGTGAAT CAAATGGAGT GGCATTTAGT TCAGGCGGCT TGTTCCCTGC 847
CATGGCAAAG TATCAAGAAG ATCCCCAAGT CAACTCACAT TTGTAAAGCT GCTTCCAAT 907
TGGCTTGTC ACCGAGTGT GAAGCAGCTG GAGAGAGATT CACCTGTAT AAAGGAAC TG 967
ACTAACACAA GTATCCCCTC TATATCTGAA TGCTGTCTCT AGGTGTAAGC CGTGGTTCG 1027
CCTTCGTGGA GTTTTATCAC TTGCAAGATG CTACCAGCTG GATGGAAGCC AATCAGGTTG 1087
CTTCACTCAC CAAGTCTAGA TATTGATGAA AATGGAACAA GTCTGTACAA TTTAAAAAAA 1147
AGGTTGAAGG AGTGGTTGT TCCAAAGGAG TGACTTTTT TTAAAAAAA AAGCTTTGTA 1207
TATATTAAAA TTGATGTTAC TAGAATAAGT ACAGTACCAA GGACTTCATT ATAGAATTG 1267
TTCTGCCCTT AAACATGGCT ACCTACCTGG CAGGGCTTG TTAACTACTG AATACCTGTC 1327
TGGTAATCAC TAAAACATCT TAATGTTCC CTTTTTCTA GTTTGTTATA TTCCTATTAT 1387
GTCCATTGAG AGTAAGCTTA GTATATCAAA CTCTCCATT GACAGTGAAG AGAACATAGT 1447
GAAAGTCTGT GGCAGCATT TTATAAGTAA TTCTTATTT CTGCCTGAAG ACCACAAAGC 1507
CTCCTGGAGG CGTAACTGCT CAGACCGTC TTCAGGGAT ATTTAAGGAC TTAGTGGAT 1567
TTATGAAACAA TAAGTCTGAT GAGATTAGCC TGGGAGTGGT GTCCTGCAGC TGTCTAATCT 1627
AGTTAGAGTG GCATTAACAT TCTAATCTCC TTGAGAATGC CTTTTATAGT CTGTTCAAAG 1687
CAAGTCATTG ATGGTTCTTC GAGGTAGTGT TAACTGAAGT GTTCTTCAGT TTGTCAAGAT 1747
AATGTTCACT GCTTGGCACT TAAATAACAT TTTTGCAAG AACCTCAAGG CACATTATTG 1807
AATGCCTTTA ACCAAGTGCA TTCTGGGAAG TTGCTTGAC TCATTATCTT GCTTTCTGC 1867
AGCATTCTGT GATTGAGTC ATCCATGAAT CCATGAATAA AAGTTACATT CTTTGATTGG 1927
TAATATTGCC ATTATATAACA AGACTCACTA ATGAGGGTAT CACTTTGACT GACTGATTG 1987
TTAAAGTTT TAAGCCTCTC ATTTCCCTAA CCCAGAAATC ACAGCCTGAT TTTATTAAAA 2047
GTAGAGCTTC ATTCAATTCA TACCATAGAT ACCATCCTAG TAAATCCAGA ACATATACAA 2107
GGTCATGTG AGTCTGCTTT CTTGACATGA TAGCATTGTT TGATGCAGTG GATATGTCAG 2167
AATGACTAAC CTAGGAGTTT AAAACTCCTA AGAAACTAAA ACCTGTAAGA CATTAAAAG 2227
TCTCCACAAT TTTAATGTAT ACAAAAGCTAT GTTACTGTGT AACACATTAC AGTCAAATT 2287
CACTCCACAA ATAAAAGGCC AGTAGGATTA GGGACTCACT GGTAGTTGG AGTCTCCAG 2347
CACACATCCC TCCTAGTGGG ATGATCTATT CACATATCTC CCAGCTTTT TATTTTGCT 2407
TCTGTATATC ACAGTGAGTG GATGGCCCTT CAGCTTTTC TCTCCTGGCC AGACATGCAG 2467
TCTTGCCCTT AGATATCGCA GAGACAAAAT TCACAGCATG TCTTAAATCT TCCAGGATT 2527

GCAAGAACCA AATTGCTCAA CAGTATGTAT GTTAGAGGG GTTAGACTCC TTTTAAAAT 2587
CTGGATATCT AACCAACCTAC TTAAATCTGT TTGATAGTGT CAAACCACCC CCACCCCTTGA 2647
TCYTCCCACC CCC 2660

配列番号：2

配列の長さ：155

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

CACTTATAAAA ATGTTAGGGC TTAATATTAT TCATAGATCG AGGATAGTTT CATTCTTAGT 60
CGCCTCCTTA GTCACTCTTC CTATACCAAT CTGAGACCAT TTTACAATT AGAAAAGACA 120
AATAACTGGT TGGGTTACTT GATACTATAA TAACC 155

配列番号：3

配列の長さ：305

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

TCATGAAGTG AAGCCAAGTG TTTAGACTAG AATGTTATGA GATTAACCC ACNNNNNNNTT 60
ATTCAAGAC ATAAACCCCTC ATTTTAATTA GTGGATCTGG ATTTTGTCATATGTGGAAT 120
CTAATTAA ACAAAATCAA CTAAGATGAT CCAAGTTCCA CACAACTGCA CTTCAATATT 180
CAAGTCGGTG TGAAGATGCC TGACTACTGC GTCAACAAGAT TCTGAGCTGT CGTAAAAAGC 240

CTGGCTCGTG GTTTCTATT ATAGTGTACA CATGTTGGGT TATAATCACA AACCTGGAAC 300
TCTGT 305

配列番号：4

配列の長さ：278

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

GAAGGAGAAT ATGAAGAGGT TAGAAAAGNT CNGGNTTCTG TTGGTGAAAT GAAGGATGAA 60
GGGGAAGAGA CATTAAATT TA CTCCTGATACT ACCATTGACT TGTCTCACCT TCAACCCCAA 120
AGGTCCATCC AGAAATTGGC TTCAAAAGAG GAATCTTCTA ATTCTAGTGA CAGTAAATCA 180
CAGAGCCGGA GACATTGTC AGCCAAGGAA AGAAGGGAAA TGAAAAAGAA AAAACTTCCA 240
AGTGACTCAG GAGATTTAGA AGCGTTAGAG GGAAAGGA 278

配列番号：5

配列の長さ：135

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

TTCTGACAAT GAGTAAGAAG AAAGAGGGTC TTGCCCTTG GTTATTAAGA TTTATCATAG 60
AGCAATAATA ASTAAATCGG TGTTATACCA GCACAGAGAT TAGACAAATA AACCAAGGGA 120
CTGGACTAAA TAAGC 135

配列番号：6

配列の長さ：197

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

ATGGTACCCA GTTTCAAATT AACATGGTTA TTTTACTTGT GTTCCCAAAT TTAACATTAG 60
GGAATTTTG GTTGTGGTC TGTTATCACT AGAAAAATAT ATATATTGGT GCTGAAGATA 120
ATTTGAGAT AATTAGACAA GACAGTTAG CATTACAAG AACAAAGTTG GCAGTTGAAG 180
AATCTATTAA TATGACT

197

配列番号：7

配列の長さ：137

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

CCACCGCACC TGGCTGATGC TTTTCTATCT GACTTCTTC AGAGGACCCCT GAAAGACACT 60
AACTGGAATC TTTCCTTGAA GTCTTCCAAG CTAAAACAAT TCTCTGGAAA GATCACCTCT 120
GTTCAGTCCT GGTCTCT

137

配列番号：8

配列の長さ：274

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

CGTTTACAGA TTCTCTTGGG GCTGGCGGTG GAACTACAAA GGGATCGGTG CCTATATCAC 60
AATACCAAAC TTGATAATAA TCTAGATTCT GTGTYTCTGC TTATAGACCA TGTTTGAGT 120
AGGTAAGAGG AAAACTTCCT ATATTCTGAA ACAGCCTAAC ATTTCACAAA ATTTCAGTTT 180
TCTTTTTAG AGTCTTATCC TGTAGCTATA TAACAGTTCA TGTCTGATTT AGCATTGTT 240
CACGAGTAAA GCTGGAACTA TGAAAATTGA AAAT 274

配列番号：9

配列の長さ：171

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

GATTAGGTGA CCTTCCTTGA ARAGCCACGG GTTTCCCATA TCGAAATGCT ATTCAATTACC 60
CGAGTCACCT ANGTTCTTAC AAAGGAAGCG AGAAAAATTGC TTTTGTGGG CCATGCCCT 120
TTTGCANAGG TTCCTAAGTA TAGTCGCCAN AATTTTTTA ATGGCCTAAA G 171

配列番号：10

配列の長さ：161

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類 : cDNA

起源

生物名 : ヒト

組織の種類 : 白血球

配列

AGGGGCCCTT GTTCTGCTCT CAGCAGATTG GTTACACCGCG TCAGGTGGTG GCGATGACTT 60
AATTCCCTAGC CCAAGAAGAA TATAATGTTA AAACTGGTTA TGTAATTTT GTGCCTCTCC 120
TTTTAATGC AGTATTTAGT TCAGATGTTG GCGATTTTC A 161

配列番号 : 11

配列の長さ : 323

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : cDNA

起源

生物名 : ヒト

組織の種類 : 白血球

配列

TATAAGGWGG GAACCTTACT ATCTCTAATG ACCTTACTGA TGCTGACTTT AATACTCTGT 60
GAAGGTTAGA GTTCAGTGAA TGTTACCTAG AAACAGCCCC GGCTGTGGAA TACTTATTG 120
TTAGCCCTAT ATTTGGGGTT TGGATGTCCA CTGTGCTGGT TCCCAGAGAT AGTAAGGGGA 180
TGAGAGTATT GGTTACATCT CCTGACCCAC ATACTTAAGA TCCAGATGAA CAAGACAGTT 240
TTCACTCCTG CTTGGTAGAA CCTATTGYK SHAGGAAACA GYTCCTAAAG AATGGTTCTA 300
GCCAGACCCCT GTCGYTACCA GAA 323

配列番号 : 12

配列の長さ : 138

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

AGTATGACAA ATAGTTCTG CCTGATTGGT GAGATTTGGG ATGGGGCCCC ACTTTGTTTC 60
TCTTTCTGCA TAAAAATTC AACATTTTA CAAAATTTTC AAAAACTTCT CCTCAGTCTG 120
TACATCTTG TTAATCAG 138

配列番号：13

配列の長さ：244

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

TACTCTCAA CCATGATTT TCTCTGATGG CCTGTGTGAA CAGATTAATG GTGTCCATCT 60
AATTCCCTCC CCACTGGGG AAAGCAAATC ATCAGGCCCA TTGCAAAAC TGCTCTGGT 120
TGAGCTTCCT GCCTTAAATC ATACCCACAG TGAATGGCGT CCCTTATCA CCGCTAATGA 180
CTCTGACATC TCTCTCCACT CACATGTGAG CCTCCTCAGC TCTCGANAAA CAAGTCNGTC 240
TCGG 244

配列番号：14

配列の長さ：135

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

TGATCCCCAC AATTCTTGT GATTGGTGAG GAACTATAAA TGACTCCCAT CCAAGCTTAT 60
ACCAGAAAAA AGGAGCACAT TTTCTACAAA TTATATCATT TTTAATCCAT TACCACATTA 120
TTTAGGGGA ACTAC 135

配列番号：15

配列の長さ：258

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

TCTCAGAAAA CTCCAGATCA AATGAGATGA GTATGGTGNN NAGGGCTGGC AATTAGAGGA 60
TACTCTCCAA TGGTGATGAA GGGAGATGTC TGGGGAAAT CCAGCAGGAT GTTGATTTAG 120
TATGTACACA GTGAGAGGAT ACTTGTAGAG AACCTAGAAT CTTCTCTGAA TGTGACGGGC 180
CCTCAGAGAT AATTGTTAAC AGATAAGTGG ATGATTAAAT ACACCTCCTC CAGTAGGCTA 240
GATGTTAAGA CGGAGATC 258

配列番号：16

配列の長さ：219

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

CTGAGAGGAG CCATGTATAAC AAACCACTTT TTCTAACATG GTCTTATTAA AACTTGAAAT 60
ATAAGTACAC CTGCTCGAAG TGTTCATCTA TATTATTTAA GAACAAGCAA CTGTAAAACA 120
GTAAAATCAC AAAAGGTAAG TTGTTGGAAG ACAACAAAAA AGAATTACTA TATCTGATCC 180
TGCCTGTTA TTTTACAATC TGTTAATAGG CCTACAGCT 219

配列番号：17

配列の長さ：191

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

ACAGTGAGTG TGGCTGAAAC CTAAGCTGAA GGAAGGCAGG ACCAGGGACT GCCATGAGGG 60
GTCCCTGGAC AGAAACTCTT CAGCAGGCCT TGAAGTTAG TTCAGGGGCT ACATGGAATA 120
CCACTATTAA GCACACAGGT GTGATCTGAG GTGAGGGACT ACCTTTCGA TCTTGGTTT 180
CTCATTATT T 191

配列番号：18

配列の長さ：148

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

CTGGAGGTGA AGGGAAGGAA AGAAAGGAAA AACTATCTAC CTGGCAGGAA AAGAGATAAG 60
CTCCCAAGAA CACCAAAGCA GATGATGAGT CTAGCTCTAC CCAGCCTTCC TCCCCACGAA 120

TCCAGATCAT AGTAAGAAAC TCTGGGCT

148

配列番号：19

配列の長さ：306

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

CCACCACCA G AAATGAACAA AAAGCATTTC ACCTAAAAAT ACACCAGCAA AATGTACTCA 60
GCTTCAATCA CAAATACCGAC TGCTTAAAC CGCAGAAATT TCCTCAACAC TCAGCCTTTA 120
TCACTCAGCT GGATTTTTC CTTCAACAAT CACTACTCCA AGCATTGGGG AACACAACCTT 180
TTAACATAC TCCAGTCGTT TCACAATGCA TTCTAATAGC AGCGGGATCA GAACAGTACT 240
GCATTTACTT GCCAACAGAA CAGACAGACC TGAAGTCAAG ACAACTGCAT TCTCTGTGAA 300
GTCTGT

306

配列番号：20

配列の長さ：357

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

GTACCATTTT GGCAGAACCA TTGTTAATTA AAGGGACTTY TGGACCGCAA CYTTAATGTA 60
CCAGATTATT GAGCRGCCCA ATGAATGCTT CATTCTCATT GTTTAAGGTG CTGCTTTGAT 120
TTTTTTTCA ATTCTTGTA CTATTTTTA TTTTTGGAG AGGCACATCC CCAAATTG 180

ATGAGGTATT TGTTGATAAA TAATTCATCA ATTTCCACAA TGCAGACAAA AATGTCTGCC 240
CAGAGTGGAA AAATAAAACA AGGGGGAGAA GAGTTGACT AACGGAGAAG TTCTGTGGAA 300
TCCTAGTGAC AAAAGTTGAG AACTACCTT TAAATAAGAC AGTGAGGTAA CAAATGT 357

配列番号：21

配列の長さ：219

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

TGGAATAGCC AGGAGAACCT TGGAAGACTA GAATAATGAG GTAGGGCTTC CCTTCGCTAT 60
TTTGAAGTGC AGATTACACT ATGTAACACC ATTAGGAACG GGCACGTGAA TAGACAGATC 120
AATAGTTAAT AGCTGTATTG GCCAGAAAAT GGTGTAAGGA CAACAGGCTA ACTAACCCCTG 180
TCACTTGTAA TGCTAAAATT AAGTCTAGAT AGACTCCTC 219

配列番号：22

配列の長さ：251

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

TGAAAGGGGA ATAGAAGCAC AAGAGTCAGT AATCAATAAC AAACAACCTCA AGGTGCTCCT 60
TCCTTACACT GGTGTTCCCC AAAGTGAGGT GAATTGCCAG CCACTGGGAG TCAGGGCCAG 120
TTACATAAGA CATTCTCGGT AAGCCCCCTT TGGGTATCCC AAATAAGGAC TGGGGTGGGT 180

TTATGTGTAG TCCATTATTA ACAACTAACAC GAACAAACCT AGTGAATTGC AATAAATTCA 240
CACCAACAGA A 251

配列番号：23

配列の長さ：233

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

GTTGAAAGAG TCCTTGGAAG GCTTTAGAC CAAACCCCTC TGCGATGCTCA ARCCCTGGGT 60
ACAGGATTTC TAAGAAGTGG AACAGTCTCC AGGGGTGTGG ARCTCATCGC TCAAGGCAGG 120
TTATCTTATC TGAATAATTT TGTCTGTTGA CTATTGGAT AGTTCTCCTT CAGATGAGCT 180
GAAATTTCT CCATAGCTTC CTCTATTAAA CCCAATTCCA CTTCTCAGGG TCA 233

配列番号：24

配列の長さ：176

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

CAAAAGCGCT GAAGTTAACG ATTAAATACGC CAGATTGATG ATTTATGATC AGTATCCAAA 60
ACTCCAACTA CAAACAAATGC AAAGTAGTGC TCCTCAGTAT TATTGGCA ATTGTTAGTA 120
ATGTTAACGCA TCAAGGAAAA TAAAACACAT CATTGCACAT TACAGCCGCA AAAAAC 176

配列番号：25

配列の長さ : 241

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : cDNA

起源

生物名 : ヒト

組織の種類 : 白血球

配列

AGAGAGTAAA GCAAGCTATT TTGACAGCAA CCTAATAACA GCTGTCTTCT TCCACTTCTT 60
GGCTAACTCA TCCCCCAGAT AGCCTTCTT TCTCTTATCA ATTCCCTGTT GCAACAATAA 120
TAAATGCCAC ACCTGATGGA GTCATTAGGC ACTTTCTAG TGACAAAGTGC CTAGGACAGA 180
GGAGAAAACA AAGAACACT GACAACCCT GAAAACGTGAC ATATCAGGCC AGGCATGTCA 240
C 241

配列番号 : 26

配列の長さ : 217

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : cDNA

起源

生物名 : ヒト

組織の種類 : 白血球

配列

GCTGGAGAGG TGGTGATGTT GCTGAATAAT TGCTTTTAA AGCTGGAGGG GACTTCCAAG 60
AGTCTCTCAT TTAAGAARAA AAATTAAAGA CATAATTGGT AACGGTTTG ACTGCTGCAG 120
AGGCAACACT TTGCTCACAA TCCTACAGAT CTACTTCACC TGTAACTACA ATTTCCCTGA 180
AGACATAGAA CAAAAATCAA TTGTTCTAAT CCATATG 217

配列番号 : 27

配列の長さ : 233

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

AATCTTAGCA TAATGCTTCC TGGGAAATTG TGAAATTGAT TCCATTCTG CCGTTACAAA 60
CACACACGAA GTTCCTAGTT CACTGGGACT TCCTGATTG TTCTTTAGC TTGCTCCTTC 120
TCACCTAGAA GCTCTGTTA TTTCTGAGCA ACCCTGGGCC TTGTCTCATA GGACAGGATT 180
TATTTATCTC ATCAAGGCTG AGTGTGCCTT AGGAAGTCAT AAACATAAAA AGA 233

配列番号：28

配列の長さ：228

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

TATAGACAGG GTAGGGACGA TTAGCCCCTC GACAACTTT CACAAATATA CACACGTTA 60
ACTACCTCTC AGGTCTATGAT AAAGACCGGC CGGGCAGAAA CACTGTAATC CCAGCTACTC 120
GGGAGCCTGA GGCATGAGAA TCACTTGAAC CTGGGAGGTG GAGGTTGCCA TGAGCCGAGA 180
TCACGCCATT GCACTACAGC CTTGGCGACA AGAGTGAAAC TCCATCTG 228

配列番号：29

配列の長さ：298

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

GCTTATGATT ACAAACATCC CTCATATGAA AATCTCAGCA TTNCTGGCT GCTGCCTCA 60
ATCGCTTTT CTGAAATAGG TATCCCTGA TGTCGACTAT TTGATTTCAAG CCAGTCGTTT 120
CTCTCTGGCA GTGCTCCCTG CAAATGTGTC CTTCAAGAA AACAAAACCT GCAAGTGGCT 180
TGTAATGTAC CATGACCTTA TCATGTGAAG GACAAATGGC TCTTGTGCTT ATTAGATAGC 240
AGATGAAC TG ATGAACTGAA TTCTTGGTCT GAAGCTTTGA TAAGGTCAAGA TGTCTTTG 298

配列番号：30

配列の長さ：291

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

ACTTCGAAGG GAAAAAAGAGG AAGGAAAAGG ACTGTTAATA AAATAACAAA GGCAGCAATC 60
AGAATGAACC AGAGCCAGGA CAGCGTAAAG GCTAGGTTCA CAGTGAGATG AAAGAACCTG 120
AAAACAAGTT TAAAACCTCAA AAGAGGGATTA TTCTCAAGTT ATACTACAGT GAAAAAACAT 180
GGAAAAACAC AAAAAGGACA GGCAATAAGG CACAGGCATA CATAACAAGGC AAATTGTAAC 240
ACAATATTAA CTTGCAAAAG AGCCCACAGA GACATGTCAA TGAAGTCATA G 291

配列番号：31

配列の長さ：869

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

GGCGTCCGGT GCCTGGCTGC AGTAGCAGCG GCATCTCCCT TGCACAGTTC TCCTCCTCGG 60
CCTGCCAAG AGTCCACCAG GCCATGGACG CAGTGGCTGT GTATCATGGC AAAATCAGCA 120
GGAAACCCGG CGAGAACGCTC CTGCTTGCCA CTGGGCTGGA TGGCAGCTAT TTGCTGAGGG 180
ACAGCGAGAG CGTGCCAGGC GTGTACTGCC TATGTGTGCT GTATCACGGT TACATTATA 240
CATACCGAGT GTCCCAGACA GAAACAGGTT CTTGGAGTGC TGAGACAGCA CCTGGGGTAC 300
ATAAAAAGATA TTTCCGGAAA ATAAAAAATC TCATTTCAGC ATTCAGAAG CCAGATCAAG 360
CCATTGTAAT ACCTCTGCAG TATCCAGTTG AGAAGAACGTC CTCAGCTAGA AGTACACAAG 420
GTACTACAGG GATAAGAGAA GATCCTGATG TCTGCCTGAA AGCCCCATGA AGAAAAATAA 480
ACACCTTGT ACTTTATTTT CTATAATTAA AATATATGCT AAGTCTTATA TATTGTAGAT 540
AATACAGTTC GGTGAGCTAC AAATGCATT CTAAAGCCAT TGTAGTCCTG TAATGGAAGC 600
ATCTAGCATG TCGTCAAAGC TGAATGGAC TTTTGTACAT AGTGAGGAGC TTTGAAACGA 660
GGATTGGGAA AAAGTAATTG CGTAGGTTAT TTTCAGTTAT TATATTACA AATGGGAAAC 720
AAAGGATAAA TGAATACTTT ATAAAGGAWT AATGTCAATT CTTGCCAAAT ATAAATAAAA 780
ATAATCCTCA GTTTTGTGA AAAGCTCCAT TTTTAGTGAA ATATATTATA TAGCTACTAA 840
TTTAAATG TCTGCTGATG TATGTGGAA 869

配列番号：32

配列の長さ：143

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：蛋白質

起源

生物名：ヒト

組織の種類：白血球

配列

Gly Ser Asp Lys Arg Val Ser Arg Thr Glu Arg Ser Gly Arg Tyr
5 10 15
Gly Ser Ile Ile Asp Arg Asp Asp Arg Asp Glu Arg Ser Arg Ser
20 25 30
Arg Arg Arg Asp Ser Asp Tyr Lys Arg Ser Ser Asp Asp Arg Arg Gly
35 40 45
Asp Arg Tyr Asp Asp Tyr Arg Asp Tyr Asp Ser Pro Glu Arg Glu Arg
50 55 60
Glu Arg Arg Asn Ser Asp Arg Ser Glu Asp Gly Tyr His Ser Asp Gly
65 70 75 80
Asp Tyr Gly Glu His Asp Tyr Arg His Asp Ile Ser Asp Glu Arg Glu
85 90 95
Ser Lys Thr Ile Met Leu Arg Gly Leu Pro Ile Thr Ile Thr Glu Ser
100 105 110
Asp Ile Arg Glu Met Met Glu Ser Phe Glu Gly Pro Gln Pro Ala Asp
115 120 125
Val Arg Leu Met Lys Arg Lys Thr Gly Glu Ser Leu Leu Ser Ser
130 135 140 143

配列番号 : 33

配列の長さ : 26

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GGGCTTAATA TTATTCATAG ATCGAG

配列番号 : 34

配列の長さ : 26

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTTATTATAAC TATCAAGTAA CCCAAC

配列番号：35

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTGGATCTGG ATTTTGTC A TATGT

配列番号：36

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTTTGTGATT ATAACCCAAC ATGTG

配列番号：37

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GAAGGGGAAG AGACATTAAA TTATC

配列番号：38

配列の長さ : 24

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GCTTCTAAAT CTCCTGAGTC ACTT

配列番号 : 39

配列の長さ : 24

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GACAATGAGT AAGAAGAAAG AGGG

配列番号 : 40

配列の長さ : 24

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GTCCAGTCCC TTGGTTTATT TGTC

配列番号 : 41

配列の長さ : 25

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GATACCCAGT TTCAAATTAA CATGG

配列番号：42

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GATTCTTCAA CTGCCAAACT TGTTC

配列番号：43

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCTGATGCTT TTCTATCTGA CTTC

配列番号：44

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GACCAGGACT GAACAGAGGT GA

配列番号：45

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCTTATAGAC CATGTTGTA GTAGG

配列番号：46

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GIGAACAAAT GCTAAATCAG ACATG

配列番号：47

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCCACGGGTT TCCCATATCG AA

配列番号：48

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GACTATACTT AGGAACCTCT GCAA

配列番号：49

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTTCTGCTCT CAGCAGATTG GTTA

配列番号：50

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCCAACATCT GAACTAAATA CTGC

配列番号：51

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTTCAGTGAA TGTTACCTAG AAACA

配列番号：52

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GGAGTGAAAA CTGTCTTGTT CATC

配列番号：53

配列の長さ : 25

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GTATGACAAA TAGTTCTGC CTGAT

配列番号 : 54

配列の長さ : 25

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GATTAACAAA GATGTACAGA CTCAG

配列番号 : 55

配列の長さ : 24

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GAGACAGCAT TCAGATATAG ACGG

配列番号 : 56

配列の長さ : 22

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GCGTGGAATC AAATGGAGTG GC

配列番号：57

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GATGCCCTGT GTGAACAGAT TAAT

配列番号：58

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GAGAGAGATG TCAGAGTCAT TAGC

配列番号：59

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GATCCCCACA ATTTCTTGTG ATTG

配列番号：60

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTTCCCCCTAA AATAATGTGG TAATG

配列番号：61

配列の長さ：23

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GAGGATACTC TCCAATGGTG ATG

配列番号：62

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTCTTAACAT CTAGCCTACT GGAG

配列番号：63

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GAGAGGGAGCC ATGTATACAA ACCA

配列番号：64

配列の長さ：26

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCACCGAGGA TCAGATATAG TAATTG

配列番号：65

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCTGAAACCT AAGCTGAAGGAAGG

配列番号：66

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTCCCTCACC TCAGATCACACCC

配列番号：67

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCTATCTACC TGGCAGGAAA AGAG

配列番号：68

配列の長さ : 25

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GAGTTTCTTA CTATGATCTG GATTG

配列番号 : 69

配列の長さ : 25

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GCAAAATGTA CTCAGCTTCA ATCAC

配列番号 : 70

配列の長さ : 24

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GTAAAATGCAG TACTGTTCTG ATCC

配列番号 : 71

配列の長さ : 26

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成 DNA

配列

GAATGCTTCA TTCTCATGT TTAAGG

配列番号：72

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTCACTAGGA TTCCACAGAA CTTC

配列番号：73

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GAGGTAGGGC TTCCCTTCGC TA

配列番号：74

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCATAACAAG TGACAGGGTT AGTTA

配列番号：75

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GGTGCTCCTT CCTTACACTG GT

配列番号：76

配列の長さ：23

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GAATACACAT AAACCCACCC CAG

配列番号：77

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GGGTACAGGA TTTCTAAGAA GTGG

配列番号：78

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GGAGAAAATT TCAGCTCATC TGAAG

配列番号：79

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCTGAAGTTA AGCATTAAATA CGCC

配列番号：80

配列の長さ：23

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GCGGCTGTAA TGTGCAATGA TGT

配列番号：81

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GACACCAACC TAATAAACAGC TGTC

配列番号：82

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTCCTAGGCA CTTGTCACTA GG

配列番号：83

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GAGGGGACTT CCAAGAGTCT CT

配列番号：84

配列の長さ：25

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTCTTCAGGA AAATTGTAGT TACAG

配列番号：85

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTTACAAACA CACACGAAGT TCCT

配列番号：86

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GACTTCCTAA GGCACACTCA GC

配列番号：87

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTTTAAC TAC CTCTCAGGTC ATGA

配列番号：88

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GTCGCCAAGG CTGTAGTGCA AT

配列番号：89

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成 DNA

配列

GAAATACGTA TCCCTTGATG TCGA

配列番号：90

配列の長さ：24

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成DNA

配列

GACCAAGAACATCAGTTTCAATCAGTT

配列番号：91

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成DNA

配列

GAATGAACCA GAGCCAGGAC AG

配列番号：92

配列の長さ：22

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成DNA

配列

GCCTTGATG TATGCCGTG CC

配列番号：93

配列の長さ：21

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸、合成DNA

配列

AAGAGTCCAC CAGGCCATGG A

配列番号 : 94

配列の長さ : 23

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸、合成D N A

配列

TACCTTGTGT ACTTCTAGCT GAG

請求の範囲

- (1) 配列番号 1 から 31 に記載の塩基配列を有する IgA 腎症関連遺伝子の DNA。
- (2) 請求項 1 記載の塩基配列を有する DNA とストリンジエントな条件下でハイブリダイズする DNA。
- (3) 請求項 1 および 2 記載の DNA の塩基配列の一部を含むオリゴヌクレオチド。
- (4) 請求項 1 および 2 記載の DNA と相補的な塩基配列の一部を含むオリゴヌクレオチド。
- (5) 請求項 3 および 4 記載のオリゴヌクレオチドを用いて IgA 腎症関連遺伝子の mRNA を検出する方法。
- (6) 請求項 3 および 4 記載のオリゴヌクレオチドを含む、IgA 腎症診断薬。
- (7) 請求項 3 および 4 記載のオリゴヌクレオチドを用いて、IgA 腎症関連遺伝子の転写および該 mRNA の翻訳を抑制する方法。
- (8) 請求項 3 および 4 記載のオリゴヌクレオチドを含む、IgA 腎症治療薬。
- (9) IgA 腎症患者白血球より、ディファレンシャル・ディスプレイ法を用いた IgA 腎症関連遺伝子の取得方法。
- (10) 配列番号 32 に記載のアミノ酸配列を有する蛋白質。
- (11) 請求項 10 記載の蛋白質をコードする DNA。
- (12) 配列番号 1 記載の塩基配列を有する請求項 11 記載の DNA。
- (13) 請求項 12 記載の塩基配列を有する DNA とストリンジエントな条件下でハイブリダイズする DNA。
- (14) 請求項 11 ~ 13 記載の DNA とベクターとからなる組み換えベクター。
- (15) 請求項 14 記載の組み換えベクターを宿主細胞に導入して得られる形質転換体。
- (16) 請求項 15 記載の形質転換体を培地に培養し、培養物中に請求項 10 記載の蛋白質を生成蓄積させ、該培養物から蛋白質を採取することを特徴と

する蛋白質の製造方法。

- (17) 請求項10記載の蛋白質に特異的に反応する抗体。
- (18) 請求項17記載の抗体を用いて該蛋白質を免疫学的に検出する方法。
- (19) 請求項17記載の抗体を含む、IgA腎症診断薬。
- (20) 請求項17記載の抗体を含む、IgA腎症治療薬。

要 約 書

IgA腎症患者白血球より、ディファレンシャル・ディスプレイ法を用いた新規遺伝子の取得方法、および本発明DNAの塩基配列に基づくオリゴヌクレオチドを含む、IgA腎症診断薬および治療薬に関する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.